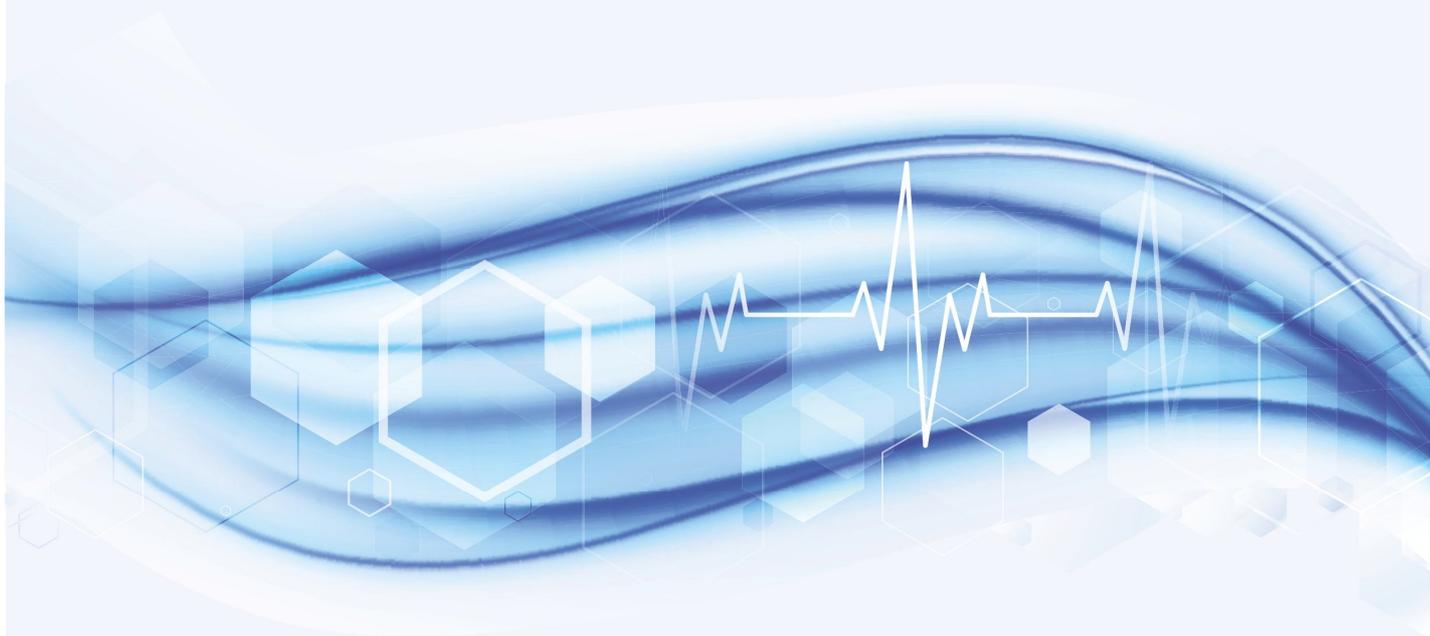


ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ



Чита, 28 октября 2020 г.

УДК 616-092(063)
ББК 52

Научно-практическая конференция с международным участием: «Актуальные проблемы патофизиологии», 28 октября 2020 года, г. Чита [Электронный ресурс]: сборник научных статей / Под общей ред. Н.В. Ларёвой; Читинская государственная медицинская академия.- Электрон. текстовые дан. - Чита: РИЦ ЧГМА, 2020. - диск (CD-ROM) - Мин. систем. требования: IBM PS 100 МГц; 1,9 Мб RAM; Windows XP; Adobe Reader

Сборник содержит статьи и абстракты работ патофизиологов Читинской государственной медицинской академии, медицинских организаций Забайкальского края и других регионов, ближнего и дальнего зарубежья, посвященные актуальным проблемам патофизиологии. Сборник адресован научным работникам, врачам всех специальностей, студентам, ординаторам и аспирантам медицинских вузов.

Научно-организационный комитет конференции:

Председатель оргкомитета:

Ларёва Наталья Викторовна – проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС, доктор медицинских наук, профессор

Члены оргкомитета:

Цыбиков Намжил Нанзатович – заведующий кафедрой патологической физиологии, доктор медицинских наук, профессор

Фефелова Елена Викторовна – доцент кафедры патологической физиологии, кандидат медицинских наук

Изместьев Сергей Валерьевич – старший преподаватель кафедры патологической физиологии, кандидат медицинских наук

Паршина Анастасия Анатольевна – аспирант кафедры патологической физиологии

Ответственный за выпуск:

доцент кафедры патологической физиологии, кандидат медицинских наук Фефелова Елена Викторовна

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Мы рады приветствовать на страницах нашего сборника работы молодых и зрелых научных работников, коллег-патофизиологов из различных городов нашей страны (г. Ростов-на-Дону, г. Благовещенск, г. Рязань, г. Астрахань, г. Курск, г. Симферополь), а также наших зарубежных друзей из КНР, Узбекистана. Сборник не является монотематическим, отражает научные направления лабораторий, что вполне понятно и объяснимо, т. к. на суть патологического процесса можно смотреть под разными углами. Важно одно – все они объединены одним – любовью к патофизиологии, самому интересному направлению медицинской науки.

Читинские патофизиологи традиционно представили результаты своих исследований по взаимосвязям ферментных систем организма с системой иммунитета, а также поисковые работы последних лет по изучению состояния мукозного иммунитета при различных заболеваниях.

К сожалению, из-за пандемии мы не смогли провести конференцию даже в дистанционном варианте в связи с заболеванием или подозрением на заболевание основных докладчиков. Тем не менее, сборник издан и разослан авторам. Надеемся, что после пандемии мы проведем конференцию в любом формате.

***С уважением, зав кафедрой патофизиологии ЧГМА,
д.м.н., профессор Н.Н. Цыбиков***

УДК 616.981.21:577.175.14

Андреева Е.В.

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И НЕКОТОРЫЕ ХЕМОКИНЫ: ОБЗОР
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме/ Ротавирусы вызывают тяжелые формы гастроэнтерита преимущественно у детей. В патогенезе ротавирусной инфекции важное место занимают провоспалительные хемотаксические цитокины, которые контролируют клеточное перемещение в очаг воспаления. Известно, что при воспалении клеточная миграция чаще ограничена не рецепторами клеток, а секретируемыми хемокинами. Ротавирус вовлекает в процесс хемоаттрактанты двух семейств СС и СХС с различным рецепторным аппаратом. Активность продукции CXCL10/IP-10 и CXCL8/IL-8 зависит от стадии воспалительного процесса.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, хемокины, интерлейкин 8, IFN γ -индуцируемый белок

Andreyeva E.V.

ROTAVIRUS INFECTION AND SOME CHEMOKINES: A REVIEW
Chita state medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Rotaviruses cause severe forms of gastroenteritis mainly in children. Pro-inflammatory chemotactic cytokines play an important role in the pathogenesis of rotavirus infection and control cellular movement to the focus of inflammation. It is known that in inflammation, cell migration is more often limited not by cell receptors, but by secreted chemokines. The rotavirus is involved in the process chemoattractant two families with different receptor apparatus. The activity of CXCL10/IP-10 и CXCL8/IL-8 chemokines production depends on the stage of the inflammatory process.

Keywords: rotavirus infection, chemokines, interleukin 8, IFN γ -induced protein

Ротавирусная инфекция (РВИ) – представляет собой самую значимую во всем мире причину тяжелого гастроэнтерита среди детей в возрасте от 0 до 5 лет [1].

Эпителиальные клетки кишечника являются основными мишенями ротавирусной инфекции. Ротавирус индуцирует врожденный и адаптивный иммунный ответ, включая секрецию хемокинов [2, 3, 4].

Хемокины принимают участие в физиологических и патологических процессах [5, 6]. Целевой хемотаксис особых субпопуляций лейкоцитов имеет место в патофизиологических процессах, таких как воспаление, инфекция [7]. Хемокины делятся на 4 семейства по расположению консервативных цистеинов в белковой молекуле: С, СС, СХС, СХЗС, где С – это цистеин в белковой цепи хемокина, а Х – любая другая аминокислота. В классы СС, СХС входят большая часть хемокинов [8]. СХС-хемокины делят на 2 подгруппы по наличию связи GluLeu-Arg (ELR). Присутствие последовательности ELR обеспечивает стимуляцию ангиогенеза хемокинами [9]. Такая последовательность свойственна для CXCL1(GRO) и CXCL8(IL8). Большая часть СХС-хемокинов, не имеющих ELR-мотив, связываются с хемокиновым рецептором CXCR3 и являются ингибиторами ангиогенеза [10]. В число таких хемокинов входит CXCL10/IP-10 (IFN γ -индуцируемый белок 10 кДа), для которого основным индуктором служит интерферон- γ (IFN γ) [11].

Ротавирус приводит к секреции СХС и СС хемокинов кишечными эпителиальными клетками [2]. При РВИ усиливается IFN γ -зависимая продукция хемокинов CXCL10/IP-10, CCL5/RANTES и CXCL8/IL-8, которые рекрутируют иммунокомпетентные эффекторные клетки в пораженной части эпителия, чем обуславливают элиминацию вирусных агентов. Максимальный уровень продукции этих хемокинов наблюдается с 24-х до 48 часов с момента инфицирования [12]. При РВИ стимулируются α -хемокины (семейства СХС) и это не только интерлейкин-8 (CXCL8/IL-8), CXCL10/IP-10, но и CXCL1/GRO- α [12,13]. Среди β -хемокинов (СС) наблюдаются разнонаправленные реакции: подавление продукции CCL2/MCP-1 [14] и повышение уровня CCL5/RANTES [12]. Хемокины IL-8 и RANTES являются самыми мощными хемоаттрактантами для кишечника интраэпителиальных лимфоцитов [15].

Провоспалительные хемокины являются элементами сложной клеточной сигнальной сети. Установлено, что показатели CXCL10/IP-10 и CXCL8/IL-8 зависят от периода заболевания. Необходимы исследования для изучения потенциальной роли хемокинов у детей с РВИ в зависимости от степени тяжести заболевания, генотипа вируса, возраста и других факторов.

Список литературы

1. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years / C. Troeger, I.A. Khalil, P.C. Rao [et al.]. – DOI 10.1001 / jamapediatrics. 2018.1960 // JAMA Pediatrics. – 2018. – Vol. 172. – P. 958–965. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/327010517> (date of the application: 29. 04. 2020).
2. Rotavirus infection of cultured intestinal epithelial cells induces secretion of CXC and CC chemokines / A. Casola, M.K. Estes, S.E. Crawford [et al.]. – DOI 10.1016 / s0016-5085 (98)70314-2 // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114 (5). – P. 947–955. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558283> (date of the application: 28. 04. 2020).
3. The internal rotavirus protein VP6 primes for an enhanced neutralizing antibody response / F. Esquivel, S. Lopez, L. Guitierrez-X [et al.]. – DOI 10.1007/s007050050674 // Arch. Virology. – Vol. 145. – P. 813–825. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs007050050674#citeas> (date of the application: 28. 04. 2020).
4. Villena J. Intestinal innate antiviral immunity and Immunobiotics: beneficial effects on rotavirus infection / J. Villena, M.G. Vizoso-Pinto, H.Kitazawa. – DOI 10.3389/fimmu.2016.00563 // Frontiers. Immunology. – 2016. – Vol. 7 (563). – P. 1–10. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/23163301> (date of the application: 28. 04. 2020).
5. Zlotnik A. Chemokines: a new classification system and their role in immunity / A. Zlotnik, O. Yoshie. – DOI 10.1016/S1074-7613 (00)80165-X // Immunity. – 2000. – Vol. 12. – P. 121–127. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714678?dopt=Abstract> (date of the application: 28.04.2020).
6. Rosenkilde M.M. The chemokine system – a major regulator of angiogenesis in health and disease / M.M. Rosenkilde, T.W. Schwartz. – DOI 10.1111/j.1600-0463.2004.apm11207-0808.x // APMIS. – 2004. – Vol. 112. – P. 481–495. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11207-0808.x> (date of the application: 28. 04. 2020).
7. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases / R.C. Russo, C.C. Garcia, M.M. Teixeira, F.A. Amaral // Expert Rev. Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 10. – P. 593–619. – URL: <https://researchgate.net/publication/261217583> (date of the application: 28. 04. 2020).
8. Ярилин А.А. Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с. – ISBN 978-5-9704-1319-7.
9. Chemokine receptor nomenclature / K. Bacon, M. Baggiolini, H. Broxmeyer [et al.]. – DOI 10.1089/107999002760624305 // J. Interferon Cytokine Res. – 2002. – Vol. 22. – P. 1067–1068. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433287> (date of the application: 28. 04. 2020).
10. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis / P. Romagnani, L. Lasagni, F. Annunziato [et al.]. – DOI 10.1016/j.it.2004.02.006 // Trends Immunology. – 2004. – Vol. 25. – P. 201–209. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039047> (date of the application: 28. 04. 2020).
11. CXCR3 ligands in disease and therapy / K. van Raemdonck, P.E. van den Steen, S. Liekens [et al.]. – DOI 10.1016 / j. cytogfr.2014.11.009 // Cytokine Growth Factor Rev. – 2015. – Vol. 26. – P. 311–327. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039047> (date of the application: 28. 04. 2020).
12. Rotavirus and coxsackievirus infection activated different profiles of toll-like receptors and chemokines in intestinal epithelial cells / J. Xu, Y. Yang, C. Wang, B. Jiang. – DOI 10.1007/s00011-009-0022-x // Inflamm. Res. – 2009. – Vol. 58. (9). – P. 585–592. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00011-009-0022-x> (date of the application: 28. 04. 2020).
13. Бабик Р.К. Клинико-иммунологические особенности ротавирусной инфекции у детей / Р.К. Бабик, Е.В. Корнеева // Человек. Спорт. Медицина. – 2011. – № 26. – С. 53–56. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-osobennosti-rotavirusnoy-infektsii-u-detey/viewer> (дата обращения: 20. 04. 2020).

14. The epithelial cell response to rotavirus infection / E. Rollo, K. Kumar, N. Reich, [et al.] // Journal of immunology. – 1999. – Vol. 163. – P. 4442–4452. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/12790860> (date of the application: 28. 04. 2020).
15. Ebert E. Human intestinal intraepithelial lymphocytes have potent chemotactic activity / E. Ebert. – DOI 10.1016/0016-5085(95)90573-1 // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 1154–1159. – URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Human-intestinal-intraepithelial-lymphocytes-ave/7557080.html> (date of the application: 28. 04. 2020).

УДК: 618.3-06

Бережная Е.В.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА
НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА**

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Изучалось течение гестационного периода при сопутствующем аутоиммунном тиреоидите (АИТ). Показано, что женщины, страдающие АИТ, больше подвержены риску развития осложнений гестации, чем женщины без АИТ. Изучены патогенетические механизмы осложнений гестации при АИТ.

Ключевые слова: гипотиреоз; аутоиммунный тиреоидит, беременность, преэклампсия

Berezhnaya E.V.

**PATHOGENETIC ASPECTS OF COMPLICATIONS OF THE GESTATION PERIOD
ON THE BACKGROUND OF RELATED AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

Rostov State Medical University
Rostov-on-Don Russia

Abstract. The course of the gestational period was studied with concomitant autoimmune thyroiditis (AIT). It has been shown that women with AIT are more at risk of developing complications of gestation than women without AIT. The pathogenetic mechanisms of gestational complications in AIT were studied.

Key words: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, pregnancy, preeclampsia

Введение. В настоящее время аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдает 10-26% женщин репродуктивного возраста. Показано, что при сопутствующем гестации аутоиммунном тиреоидите щитовидная железа не способна функционировать в режиме повышенной нагрузки, которую диктует ей беременность, и наблюдаются более частые осложнения течения гестации [1]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению методов лечения и профилактики первичного гипотиреоза у беременных, факторы включения женщин в группу риска не определены и данный вопрос до сих пор остается спорным.

Цель исследования. Изучить влияние дисфункции щитовидной железы на течение гестационного периода.

Методы исследования. Проведено ретроспективное исследование 154 беременных на базе Ростовского областного перинатального центра. Обе группы были сопоставимы по возрасту (в среднем=28,9 ± 0,5 года), месту жительства, гинекологической патологии, паритету в родах и наличию экстрагенитальной патологии. Лечение и обследование беременных по триместрам осуществлялось в

соответствии с отраслевыми стандартами. В течение настоящей беременности оценивалось: токсикоз первой половины беременности, гестоз, частота угрозы прерывания беременности.

Все женщины (n=154) были разделены на основную (А) и контрольную (Б) группы в зависимости от показателей активности щитовидной железы (уровней ТТГ, свободного тироксина (Т4 св.), АТ-ТПО) и результатов ультразвукового исследования: Группа А (n=98; 63,6%) состояла из беременных, имеющих признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ), в группе Б (n=56; 36,4%) отсутствовали признаки АИТ.

Всем беременным выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы и скрининг на 12, 22 и 32 неделе.

Статистическую обработку данных осуществляли в Microsoft Excel 2010 и Statistica 10,0. Полученный материал был обработан путем вычисления средних арифметических величин (М) и ошибки среднего ($\pm m$). Затем для сравнительного анализа показателей гормонов, полученных в 1, 2 и 3 триместрах беременности у здоровых женщин и у беременных с АИТ, использовался параметрический критерий - парный двухвыборочный t-тест средних. Критерий достоверности по Стьюденту $P \leq 0,05$ принимался как значимый.

Полученные результаты. До наступления беременности у больных АИТ чаще имелись нарушения менструального цикла (n=32; 32,7%) в виде олигоменореи (n=12; 12,24%), гиперменореи (n=11; 11,2%), аменореи (n=9; 9,2%). В контрольной группе нарушения менструального цикла встречались в (n=9; 16,1%) случаях.

В качестве экстрагенитальной патологии у больных АИТ наблюдались: ожирение (n=6; 6,12%), гестационный диабет (n=9; 9,18%), вегетососудистая дистония по гипертоническому типу (n=8; 8,16%) и анемия (n=63; 64,3%), чем у женщин группы сравнения – n = 2, 3,6%; n = 3, 5,4%; n = 4, 7,14%; n = 26, 46,4% соответственно. В качестве генитальной патологии - миома матки (n=6; 6,12%), генитальный эндометриоз (n=8; 8,2%), аденомиоз (n=3; 3,06%).

Таблица 1

Показатели в основной (А) и контрольной (Б) группах при беременности

Триместр	1 триместр		2 триместр		3 триместр	
	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б
Показатель						
ТТГ, мЕд/л	6,0 ± 0,17	0,9 ± 0,09	4,1±0,083	1,1±0,09	2,2 ± 0,06	1,3 ± 0,10
Т ₄ св., пмоль/л	10,4±0,3	19,4±0,4	12,4±0,4	18,2±0,3	14,7±0,3	16,7±0,2
АТ-ТПО, мЕд/л	77,5±17,1	10,5±1,2	66,6±13,9		60,3 ± 11,2	

*- статистически значимое отличие беременных основной от контрольной группы ($P \leq 0,05$)

Таблица 2

Объем щитовидной железы в соответствии с данными УЗИ
в основной (А) и контрольной (Б) группах при беременности

Триместр	1 триместр		2 триместр		3 триместр	
	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б
Показатель						
Объем щитовидной железы, см ³	10,5±0,01	16,8±0,3	12,6 ± 0,2	19,6 ± 0,2	14,6 ± 0,02	20,4±0,02

*- статистически значимое отличие беременных основной от контрольной группы ($P \leq 0,05$)

У больных АИТ достоверно чаще имелась угроза невынашивания в первом (n=56; 57,1%), во втором (n=45; 45,92%) и в третьем (n=36; 36,7%) триместрах беременности, чем в группе контроля (n=19, 33,9%; n=16, 28,6% и n=11, 19,6% соответственно). Вместе с тем частота самопроизвольного выкидыша (n=2; 2,04%) практически не отличалась от показателя в группе контроля (n=1; 1,78%).

У больных АИТ в 6,1% случаев диагностировалась плацентарная недостаточность, которая не выявлена у здоровых женщин. Частота гестоза была приблизительно одинаковой у больных аутоиммунным тиреоидитом (n=51; 52%) и в группе контроля (n=27; 48,2%). Генитальные инфекции во время беременности обнаружены в обеих группах приблизительно с одинаковой частотой.

Также на фоне АИТ чаще возникала преэклампсия средней степени тяжести (n=13; 13,3%), что, вероятно, можно объяснить отсутствием положительного эффекта на сосудистую стенку при АИТ в виде дилатации и усиленным поступлением тиреоидных гормонов от плода к матери, что стимулирует неактивную в условиях низкой концентрации тиреоидных гормонов симпатoadреналовую систему матери, чем в группе Б (n=3; 5,36%) [2, 4, 5]. Частота отеков основной в группе (n=21; 21,4%) была выше, чем в контрольной (n=9; 16,07%), вероятно, из-за повышения эффектов вазопрессина в условиях гипотиреоидного состояния [4, 5].

Беременность завершилась преждевременными родами у 36,7% пациенток с АИТ. У беременных контрольной группы этот показатель составил 16,07% (n=9). Оперативное родоразрешение потребовалось 25,5% (n=25) женщинам из группы А и 5,4% (n=3) из Б.

Показаниями к оперативному родоразрешению явились следующие состояния: преэклампсия (n = 13; 13,3%), дистресс плода (n=8; 8,2%), преждевременная отслойка плаценты (n = 4; 4,1%). Гипоксию плода наблюдали только в А группе в 7,1% случаев. Предположительно, в основе данных нарушений лежит снижение активности обменных процессов, нарушение поглощения тканями кислорода, развитие нарушений в микроциркуляторном русле и системе гемостаза в виде коагулопатии, вызванной уменьшением концентрации фактора свертывания 8 и увеличением частичного тромбопластинового времени [5, 6]. Дистресс синдром плода можно частично объяснить альвеолярной недостаточностью, связанной, во-первых, с феноменом накопления ГАГ, способствующим отеку стенок и, следовательно, нарушению проходимости и прохождению газов через аэрогематическую мембрану [3, 5].

Выводы. Полученные данные о высокой распространенности АИТ среди обследованных беременных и развитие осложнений позволяют сделать вывод о необходимости выявления патологии и своевременной терапии у планирующих беременность женщин на прегравидарном этапе.

Список литературы

1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом в зависимости от степени тиреоидной недостаточности / А.В. Николаева, Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, А.В. Мельников // Практическая медицина. – 2017. – № 1. – С. 46–47.
2. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: факторы, механизмы и дальнейшие перспективы / Э.К. Шарма, Р. Арья, Р. Мехта [и др.] // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 3. – С. 75–77.
3. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: современный взгляд на проблему / И.Е. Сулейменова, А.М. Махашова, Н.Б. Омирбекова [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2018. – № 1. – С. 96.
4. Изменения микрососудистого статуса у пациентов с первичным гипотиреозом / С.В. Бутаева, Л.Н. Елисеева, И.С. Кулабухова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – № 1. – С. 86.
5. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 118–123.
6. Клименченко Н.И. Артериальная гипертензия и беременность // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 2. – С. 55–65.

Бокова Ю.А.

ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Представлен обзор современных источников литературы, посвященных изучению изменений иммунной при коинфекции туберкулез/ВИЧ. Микобактерия туберкулеза и ВИЧ усиливают действие друг друга, ускоряя ухудшение иммунологических реакций, что в дальнейшем приводит к взаимному прогрессированию инфекций. В процессе развития ВИЧ-инфекции поражаются CD4 Т-клетки и макрофаги, тем самым, защитные свойства организма снижаются, и лица с латентной туберкулезной инфекцией, становятся, более восприимчивы к активному туберкулезу. Одновременно с прогрессивным снижением и дисфункцией CD4 Т-клеток, ВИЧ-инфекция приводит к дефектам гуморального звена иммунной системы

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция ТБ/ВИЧ, иммунные реакции

Bokova Y. A.

CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM OF HIV INFECTED IN COINFECTION WITH HIV/TUBERCULOSIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. A review of modern literature sources devoted to the study of changes in the immune system of HIV-infected patients with tuberculosis/HIV pathology is presented. The tuberculosis mycobacterium and the human immunodeficiency virus enhance each other's action, advancing the breakdown of the immunological reactions, which then leads to the mutual progression of the infections. During the progress of HIV infection, the CD4 T-cells and the macrophages are damaged, therewith the protective properties of the body are reducing, and people with latent tuberculosis infection become more vulnerable to active tuberculosis. Alongside with the progressive decline and the dysfunction of the CD4 T-cells, HIV infection leads to defects in the humoral arm of the immune system.

Key words: tuberculosis, HIV infection, coinfection of tuberculosis/HIV, immune reactions

Актуальность. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), туберкулез является одной из 10 основных причин смерти во всем мире и ведущей причиной смерти у лиц с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [8]. В 2018 г. было выявлено 10 млн человек, страдающих туберкулезом, из них 464 633 - ВИЧ-инфицированные [8, 9].

В Российской Федерации за последние годы удалось стабилизировать основные эпидемиологические показатели по туберкулезу [1]. Однако высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции оказывает негативное влияние на эпидемическую обстановку и создаёт большой риск развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (ТБ/ВИЧ) [1, 2]. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией с 2014 г. превышает показатель заболеваемости туберкулезом на 20,9%, по мнению О.Б. Нечаевой, ожидается продолжение данной тенденции, что в свою очередь скажется на высоком росте числа пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ [1, 4].

Цель. Проанализировать изменения иммунной системы ВИЧ-инфицированных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ.

Материалы и методы. С целью изучения и анализа статей, был выполнен электронный поиск в базах данных, включая журнал «Туберкулез и болезни легких», cyberleninka, PubMed и Google Scholar. Статьи, опубликованные с 2008 г. по май 2020 г., искались по ключевым словам: (ВИЧ, туберкулез, иммунная система).

Результаты. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией оказывают пагубное воздействие на иммунную систему человека, поскольку оба заболевания способны обезвредить иммунные реакции с помощью механизмов, которые до конца не изучены [9]. Поражение иммунной системы при данной

патологии носит системный характер, происходят изменения качественных и количественных показателей клеточного звена иммунной системы, гуморального иммунитета, факторов неспецифической защиты [5, 6].

Сопутствующая ВИЧ-инфекция является одним из пусковых факторов прогрессирования латентной туберкулезной инфекции (ЛТВИ) в активную болезнь, повышая риск латентной реактивации в 20 раз [9]. Данный процесс обусловлен тем, что иммунодефицит Т-клеточного типа в результате прямого цитотоксического действия вируса иммунодефицита человека, а также за счет того, что инфицированные ВИЧ CD4 клетки, становятся мишенью для CD8 цитотоксических лимфоцитов, сопровождается уменьшением клеток, несущих маркеры CD3, CD4 [3, 7].

Основным компонентом иммунного ответа на инфекцию *M. tuberculosis* (Mtb) являются CD4 Т-клетки [6]. При инфицировании Mtb, коинфицированные ВИЧ/ТБ дендритные клетки обладают пониженной способностью индуцировать ответ на специфические антигены CD4 Т-клетки микобактерий, связанные с HLA-комплексом класса II или с CD1 на поверхности антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток) [5]. Происходит секреция цитокинов: интерферона - гамма (IFN- γ); фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина 2 (IL-2), а также различных цитолитических молекул, которые активируют инфицированные макрофаги и способствуют сдерживанию распространения *M. tuberculosis* а также к образованию туберкулезных гранул [6, 9, 10].

Существует предположение, что рост патологии, связанной с коинфекцией ТБ/ВИЧ, вызван функциональным нарушением местного иммунного ответа внутри гранулемы [6, 9]. Данный процесс может происходить в результате нарушения функции макрофагов и функции Т-клеток, специфичных для *M. tuberculosis*. А также за счет увеличения вирусной нагрузки в пораженной ткани, ввиду усиленной внутриклеточной репликации ВИЧ, опосредованной цитокинами [6].

Известно, что и ВИЧ и микобактерия туберкулеза стимулируют высвобождение фактора некроза опухоли из инфицированных клеток, вследствие чего TNF препятствует росту бактерий, усиливая репликацию ВИЧ, повышая уровень вирусной нагрузки и, следовательно, гибели CD4 - иммунных клеток [5, 9]. Кроме того, фактор некроза опухоли инициирует каскад реакций, приводящих к апоптозу CD4 клеток через основные рецепторы самоуничтожения клеток: ФНО- α I типа (p55) и Fas/Apo-1 (CD-95) (рецептор трансмембранного белка с классом дифференцировки 95) [3].

Изменения гуморального иммунного ответа в условиях коинфекции ВИЧ / ТБ. Снижение абсолютного числа CD4 Т-хелперов вследствие хронической иммунной активации, сопровождается гипергаммаглобулинемией (в основном повышенной продукцией иммуноглобулинов класса G, A, M), что является результатом перераспределения клеточного иммунного ответа на гуморальный ответ [3, 7].

Эстер ван Вуденберг и соавторы в своей работе проводили исследования общего уровня IgG, оценивая работу по набору четырех антигенов *M. tuberculosis*: очищенное производное белка (PPD – purified protein derivative), липоарабиноманнана (LAM), Ag85A / B и ESAT6 / CFP10. PPD – представляет собой, дериват протеина микобактерий туберкулеза, обладающий биологической активностью. LAM - гетерогенная смесь высокомолекулярных липополисахаридов, пронизывающая клеточную стенку микобактерии. Ag 85 является секретлируемым фактором вирулентности, связан с биосинтезом клеточной стенки и инвазии клеток-хозяев, а ESAT6 и CFP10 представляют собой секретлируемые факторы вирулентности, участвующие в разрыве фагосомы, также были измерены уровни общего IgG для gp120 ВИЧ.

Результат исследований показал, что, несмотря на более высокие объемные титры неспецифических IgG, у лиц с коинфекцией ТБ/ВИЧ были значительно ниже уровни LAM-специфического IgG и Ag85-специфических IgG, чем у лиц с активным туберкулезом легких, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека.

Также у ВИЧ-инфицированных людей с латентной туберкулезной инфекцией уровень PPD-реактивного IgG был значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц. Таким образом, эти данные указывают на то, что коинфекция ТБ/ВИЧ связана с нарушением титров LAM-специфических общих IgG во время активного туберкулеза, но потенциально усиливает PPD-реактивный гуморальный иммунитет в условиях ЛТВИ.

Следует отметить, низкие титры антиген-специфических IgM у больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ. В результате чего можно сделать вывод, что при сочетании ТБ/ВИЧ отмечается снижение титра антител, характерных к *M. tuberculosis* [7].

Выводы. Иммуносупрессия, индуцированная ВИЧ инфекцией, повышает риск развития активного туберкулеза, где немалую роль играет дисбаланс цитокинов.

Одновременно со снижением уровня CD4 клеток и их дисфункцией происходит дефект гуморального звена иммунного ответа, приводящего к гипергаммаглобулинемии.

Исследование уровней специфических и неспецифических титров иммуноглобулинов позволяет отличать ВИЧ-положительных от ВИЧ-отрицательных лиц, а также латентную туберкулезную инфекцию от активного туберкулеза.

Список литературы

1. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева. – DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (8). – С. 15–24.
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Б. Нечаева. – DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19 // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (3). – С. 13–19.
3. Показатели иммунитета у пациентов с вич-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, на разных стадиях заболевания / С.А. Сотниченко, Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, И.П. Кольцов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-immuniteta-u-patsientov-s-vich-infektsiey-assotsiirovannoy-s-tuberkulezom-na-raznyh-stadiyah-zabolevaniya> (date of the application: 28.04.2020).
4. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г.Ж. Ашенова, В.Б. Галкин, З.М. Загдын [и др.] ; под редакцией С.А. Стерликова. – Москва : РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с.
5. Deffur A. Co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus: an overview and motivation for systems approaches / A. Deffur, N.J. Mulder, R.J. Wilkinson. – DOI 10.1111/2049-632X.12060 // *Pathogens and Disease*. – 2013. – Vol. 69, Issue 2. – P. 101–113.
6. Collin R. HIV-1/*Mycobacterium tuberculosis* Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? / R. Collin, Diedrich, L. JoAnne. – DOI 10.1128/IAI.01126-10 // *Infection and Immunity*. – 2011. – Vol. 79 (4). – P. 1407–1417.
7. HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB / E.B. Irvine, L. Davies, M. de Kock [et al.]. – DOI 10.1128/mSphere.00104-20 // *Coinfection* Esther van Woudenberg, mSphere. – 2020. – Vol. 5 (3). – P. e00104-20.
8. Global tuberculosis report (World Health Organization). – 2019. – P. 1–3. – ISBN 978-92-4-156571-4.
9. Tuberculosis and HIV co-infection / A. Pawlowski, M. Jansson, M. Sköld [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1002464 // *PLoS Pathog*. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. e1002464.
10. Scriba T.J. Human Immunology of Tuberculosis / T.J. Scriba, A.K. Coussens, H.A. Fletcher. – DOI 10.1128/microbiolspec.TB2B2-0016-2016 // *Microbiol Spectr*. – 2017. – Vol. 5 (1).

УДК 616.831

Бородин П.Е., Бородин Е.А.

МЕТОДЫ IN SILICO В ИССЛЕДОВАНИИ БЕЛКОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ

(ФГБОУ ВО Амурская Государственная медицинская академия, Благовещенск)

Резюме. В настоящей работе методами *in silico* охарактеризованы белки нервной ткани, вовлеченные в развитие нейродегенеративных заболеваний, а именно хантингтин и TRP-рецепторы. Для создания 3D-модели хантингтина использован оригинальный подход, основанный на генерации 3D-моделей отдельных участков его АМК цепи и объединении их в единую 3D-модель. Полученные результаты позволяют предполагать полифункциональность хантингтина за счет проявления различных биологических активностей отдельными доменами. Установлены различия АМК последовательностей и 3D-структур представителей TRP-белков, участвующих в гибели и выживании нейронов. Полученные результаты могут быть использованы при создании новых лекарственных средств с использованием компьютерного дизайна, способных улучшить качество жизни пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, хантингтин, TRP-рецепторы, биоинформатика
Borodin P.E., Borodin E.A.

IN SILICO METHODS IN STUDYING NERVE TISSUE PROTEINS

(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

Abstract. In the present work, *in silico* methods were used to characterize proteins of the nervous tissue involved in the development of neurodegenerative diseases, namely, huntingtin and TRP receptors, using bioinformatics methods. To create a 3D-model of huntingtin, an original approach based on the generation of 3D-models of its individual domains and the integration of them into a single 3D model had been used. The results obtained make it possible to assume the polyfunctionality of huntingtin as a result of the manifestation of various biological activities by individual domains. The differences between primary and 3D-structures of individual TRP-proteins involved in the death and survival of neurons are established. The results obtained may be used to create new drugs that can improve the quality of life of patients suffering from neurodegenerative diseases with a help of computer based design.

Key words: neurodegenerative diseases, neurodegenerative diseases, TRP-receptors, bioinformatics

Нейродегенеративные заболевания связаны с изменением свойств белков нервной ткани, сопровождающимся агрегацией и выпадением их в осадок [1]. Одним из важнейших белков нервной ткани является хантингтин (Htt) [2]. Уникальной особенностью этого белка является наличие рядом с N-концом полипептидной цепи повторяющейся последовательности остатков глутамина. Число глутаминовых повторов в Htt здоровых людей варьирует, но не превышает 35. Развитие хореи Гентингтона является следствием мутации в первом экзоне (EХ1) по типу коротких tandemных – CAG - повторов, приводящей к увеличению числа повторяющихся остатков глутамина, число которых может достигать 250 и более. Время начала заболевания и его тяжесть напрямую зависят от числа повторов [1, 3]. Предполагается, что в мутантном белке mHtt полиглутаминовая область приобретает токсичную конформацию в виде β -структуры, в результате чего белок агрегирует и выпадает в осадок в виде амилоидных фибрилл [4]. По меньшей мере десять нейродегенеративных заболеваний вызваны полиглутаминовыми экспансиями в белках нервной ткани, включая хорею Гентингтона, спинальную и бульбарную мышечные атрофии и полиглутаминовую спиноцеребеллярную атаксию [5]. В связи с изложенным Htt представляет мишень при разработке новых эффективных лекарственных средств, создаваемых с помощью компьютерного дизайна. Для создания таких средств абсолютно необходимо знание третичной структуры белка (3D-структуры), устанавливаемой традиционно с помощью физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, Rg-структурный анализ, электронная криомикроскопия), требующих дорогостоящего оборудования и поглощающих много времени. На сегодняшний день 3D-структура Htt не выяснена. Точнее, установлена только структура начального N-концевого фрагмента в

Для каждого участка были проведены поиск белка-шаблона с известной третичной структурой по алгоритму **BLAST** и построение на основе шаблона 3D-модели на сервере **SWISS-MODEL** <https://swissmodel.expasy.org/>. Сгенерированные 3D-модели отдельных участков АМК цепи Htt представлены на рисунке 2.

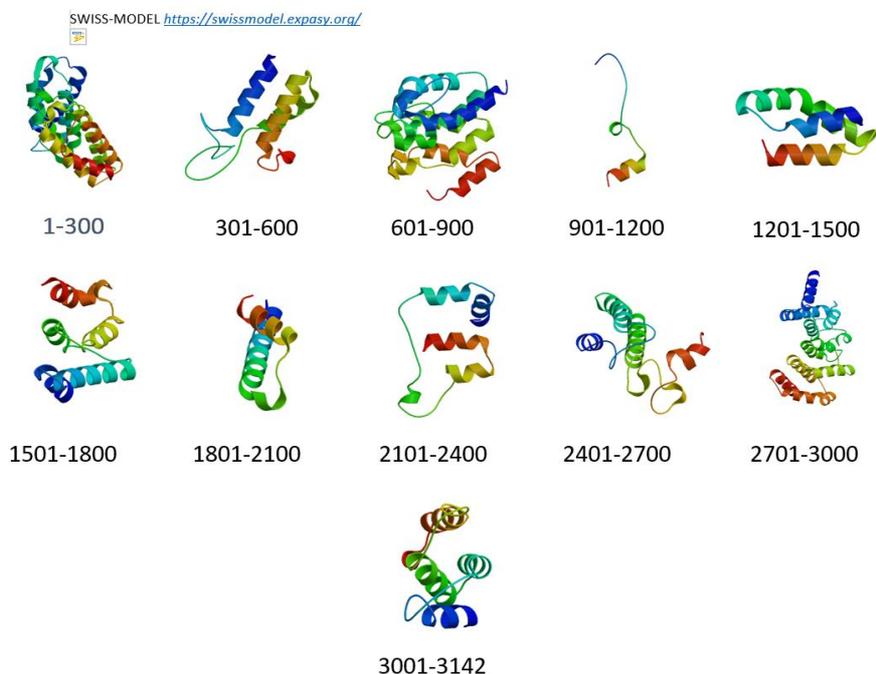


Рис. 2. 3D-модели отдельных участков АМК цепи Htt

Полученные 11 моделей были загружены в **Chimera 1.11.2**, где они были соединены между собой пептидными связями с образованием 3D-модели Htt. Результаты представлены в формате **.pdb** – файла, доступного для дальнейшего использования в любом программном обеспечении для биоинформатической работы с белками.

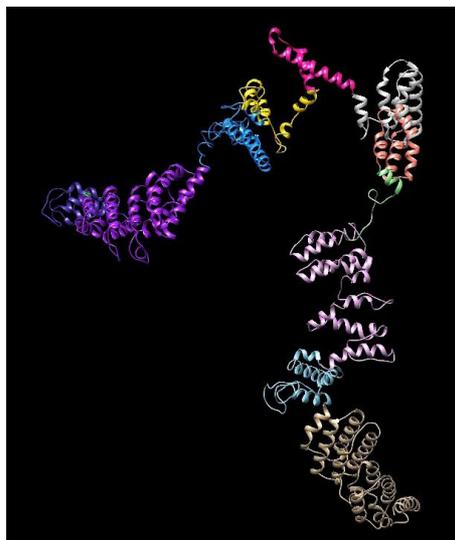


Рис. 3. 3D-модель Htt.

К ключевым белкам нервной также относятся каналы транзиторного потенциала (TRP-каналы), регулирующие поток катионов внутрь клетки и активирующиеся такими возбудителями как температура, механическое воздействие, хемоаттрактанты. В организмах млекопитающих имеются 28 TRP каналов, разделенных на 6 субсемейств: TRPC1-7, TRPV1-6, TRPM1-8, TRPA1, TRPP1-3 и TRPML1-3.

Все субсемейства TRP-каналов широко представлены в центральной нервной системе, в особенности - в гиппокампе, мозжечке и миндалевидном теле. В периферической нервной системе TRP локализируются в ганглиях задних корешков, где принимают непосредственное участие в температурной и болевой чувствительности [9].

На экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний установлено, что TRP-каналы, относящиеся к разным субсемействам, играют различную роль в развитии этих заболеваний). Так, в экспериментальной модели болезни Паркинсона экспрессия TRPM2, TRPM7 индуцирует реакции окислительного стресса и возникновение гипоксического состояния, что ведет к гибели нейронов; в то время как ингибирование экспрессии замедляет процесс гибели клеток [10]. Экспрессия TRPV1, TRPV4 связана с возникновением ишемических состояний и вызывает деполяризацию нейронов гиппокампа, внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} с последующим апоптозом клеток [11]. С другой стороны, в этой же модели индуцированная сверхэкспрессия TRPC1 способствует выживанию нейронов черной субстанции, предотвращая снижение мембранного потенциала митохондрий [13].

В настоящем исследовании предприняты попытки установить черты сходства и различий в АМК последовательностях и 3D-структурах TRP-белков методами биоинформатики. Выполнение белками определенных специфических функций зависит от пространственной конфигурации их молекул, которая, в свою очередь, обусловлена АМК последовательностью. В зарубежной литературе роль TRP-рецепторов в неврологии описана преимущественно для: TRPV1, TRPV4, TRPC1, TRPM2, TRPM7. Эти белки были выбраны для проведения сравнительного анализа. Установлено, что структурное сходство первичных последовательностей и третичных структур TRP-белков, связанных с индукцией апоптоза клетки (TRPV, TRPM – субсемейства) между собой значимо выше, чем при сравнении с белками, экспрессия которых обеспечивает выживание нейронов (TRPC). Так, при выравнивании третичных структур TRPV1 и TRPM7 степени идентичности и сходства составили 10% и 24% (рис. 5) по отношению к 3% и 14% в случае TRPC1 и TRPV1 (рис.4). Полученные результаты могут быть использованы при создании новых лекарственных средств с использованием компьютерного дизайна, способных улучшить качество жизни пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний.

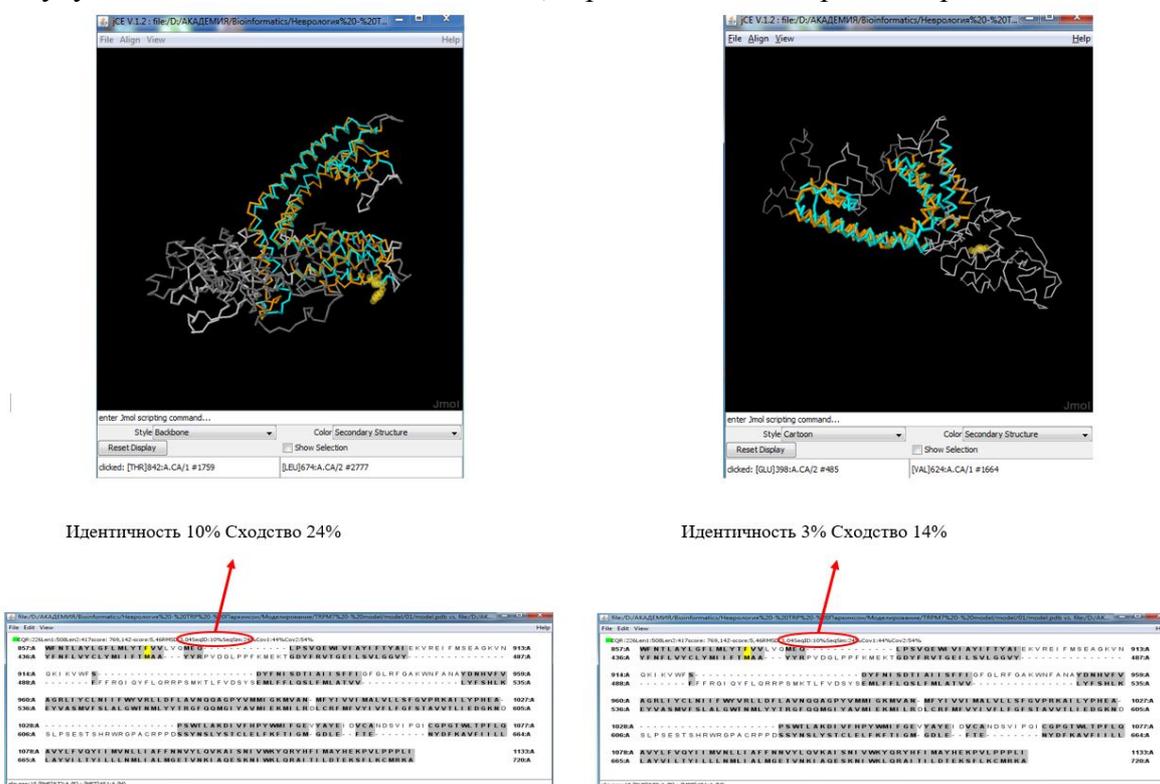


Рис. 4. Структурное выравнивание TRPV1 и TRPM7 (слева) и TRPC1 и TRPV1 (справа)

Список литературы

1. Zoghbi H.Y. Glutamine repeats and neurodegeneration / H.Y. Zoghbi, H.T. Orr. – DOI 10.1146/annurev.neuro.23.1.217 // Annual review of neuroscience. – 2000. – Vol. 23. – P. 217–247.
2. Saudou F. The Biology of Huntingtin / F. Saudou, S. Humbert. – DOI 10.1016/j.neuron.2016.02.003 // Neuron. – 2016. – Vol. 89 (5). – P. 910–926.
3. Glutamine repeats as polar zippers: Their possible role in inherited neurodegenerative diseases / M.F. Perutz, T. Johnson, M. Suzyki, J.T. Finch // Proc. Natl. Acad. Sci. USA (Biochemistry). – 1994. – Vol. 91. – P. 5355–5358.
4. Nagai Y. Conformational Changes and Aggregation of Expanded Polyglutamine Proteins as Therapeutic Targets of the Poly glutamine Diseases: Exposed β -Sheet Hypothesis / Y. Nagai, A. Popiel // Current Pharmaceutical Design. – 2008. – Vol. 14. – P. 3267–3279.
5. SC A17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein / K. Nakamura, S.Y. Jeong, T. Uchihara [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2011. – Vol. 10. – P. 1441–1448.
6. Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region / M.W. Kim, Y. Chelliah, S.W. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.str.2009.08.002 // Structure. – 2009. – Vol. 17 (9). – P. 1205–1212.
7. Huntingtin protein modeling and structure alignment studies / K. Chaitanya, B. Reddy, D. Kaladhar, G. Santosh // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2011. – Vol. 2 (1). – P. B147–B152.
8. Wen J. Structure prediction of polyglutamine disease proteins: comparison of methods / J. Wen, D.R. Scoles, J.C. Facelli. – DOI 10.1186/1471-2105-15-S7-S11 // BMC Bioinformatics. – 2014. – Vol. 15 (S7). – P. S11.
9. Kauer J.A. Hot flash: TRPV channels in the brain / J.A. Kauer, H.E. Gibson. – DOI 10.1016/j.tins.2008.12.006 // Trends in neurosciences. – 2009. – Vol. 32 (4). – P. 215–224.
10. A Key Role for TRPM7 Channels in Anoxic Neuronal Death / M. Aarts, K. Lihara [et al.] // Cell. – 2003. – Vol. 115. – P. 863–877.
11. Ho K.W. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system / K.W. Ho, N.J. Ward, D.J. Calkins // American Journal of Neurodegenerative Disease. – 2012. – Vol. 1 (1). – P. 1–14.
12. Selvaraj S. TRPC1 inhibits apoptotic cell degeneration induced by dopaminergic neurotoxin MPTP/MPP+ / S. Selvaraj, J.A. Watt, B.B. Singh. – DOI 10.1016/j.ceca.2009.07.008 // Cell Calcium. – 2009. – Vol. 46 (3). – P. 209–218.

УДК 616-092.6

Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С.

ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОККЛЮЗИОННОГО РЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТА.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия

Резюме. У 28 испытуемых изучались реакции сердечного ритма на окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$. Окклюзионное воздействие $P_{0,1}$ осуществлялось в начале вдоха и начале выдоха. Установлен феномен кратковременных реакций сердечного ритма, состоявший в последовательном укорочении двух-трех кардиоинтервалов после применения $P_{0,1}$ во время вдоха и удлинении двух-трех кардиоинтервалов после $P_{0,1}$ во время выдоха. Латентный период кратковременных реакций сердечного ритма не превышал 1 секунды.

Ключевые слова: сердечный ритм; окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$

Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S.

CHANGES IN THE HEART RHYTHM WHEN USING THE OCCLUSION RESPIRATORY TEST.

FSBI HE RyazSMU MOH Russia, Ryazan, Russia

Summary. In 28 subjects, the reactions of the heart rhythm to the occlusion respiratory test $P_{0,1}$ were studied. Occlusive effect $P_{0,1}$ was carried out at the beginning of inspiration and the beginning of exhalation. The phenomenon of short-term heart rhythm reactions was established, consisting in the sequential shortening of two or three cardio intervals after applying $P_{0,1}$ during inhalation and the lengthening of two or three cardio intervals after $P_{0,1}$ during exhalation. The latent period of short-term heart rhythm reactions did not exceed 1 second.

Key words: heart rate; occlusion respiratory test $P_{0,1}$

С тех пор как Neergaard (1927) [1] предложил методику измерения альвеолярного давления и сопротивления дыхательных путей с помощью кратковременного (0,1 сек) перекрытия заслонкой тока воздуха, она прочно вошла в арсенал функциональных дыхательных тестов. В последние годы эта методика привлекает все большее внимание пульмонологов и известна как окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$, суть которого заключается в перекрытии ротового воздушного потока на 0,1 секунды с измерением внутриротового давления и интенсивности воздушного потока. На основании этих показателей делают косвенное суждение о состоянии регуляторных механизмов дыхания [2]. Принято считать, что другие параметры организма во время данной пробы мало информативны из-за короткого времени обструкции [3]. Однако, учитывая тесную функциональную взаимосвязь дыхательного и сердечно-сосудистого центров (концепция "стволовых нейронов системного взаимодействия") [4], является чрезвычайно интересным выяснить влияние 0,1 секундного перекрытия дыхательных путей на некоторые (прежде всего кратковременные) реакции сердечного ритма. Под кратковременной реакцией сердечного ритма понимается укорочение или удлинение от одного до трех кардиоинтервалов после стимуляционного воздействия $P_{0,1}$ с последующим восстановлением их до исходного значения [5].

Исследование проведено на 28 практически здоровых испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 24 лет. С помощью информационно-диагностической системы [6] кардиоинтервалографически оценивали сердечный ритм; регистрировали пневмотахограмму и внутриротовое давление. Включение заслонки $P_{0,1}$ было синхронизировано с фазами дыхательного цикла в 2-х опорных точках: ранне-инспираторной (через 150-200 мсек. после начала вдоха) и ранне-экспираторной (200-250 мсек. после начала выдоха); продолжительность интервалов между стимулами составляла 1,5-2 мин. Специальной синхронизации $P_{0,1}$ с фазами кардиоциклов не проводилось. Рассчитывали математическое ожидание трех постстимульных кардиоинтервалов ($M \pm m$) с последующей оценкой достоверности отли-

чий от математического ожидания исходных (фоновых) кардиоинтервалов по критерию репрезентативности Стьюдента. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели кратковременной реакции сердечного ритма
на окклюзионный респираторный тест $P_{0,1}$ в разные фазы дыхательного цикла

Показатели сердечного ритма		Исх. фон	$P_{0,1}$ вдоха	$P_{0,1}$ выдоха
RR	$M \pm m$, (мсек)	808±69	655±73	1256±92
	% от исх. RR	100	72±8,4*	138±8,9*
ΔRR	$\Delta M \pm m$ (мсек)	0	-253±580	348±730
	Δ , %	0	-28*	38*

Примечание: RR - значения кардиоинтервалов; ΔRR - значения сдвига кардиоинтервалов после стимуляции; * - суждение о различии исходных и постстимуляционных значений кардиоинтервалов достоверно ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований установлен факт достоверного ($p < 0,05$) укорочения кардиоинтервалов после воздействия $P_{0,1}$ во время вдоха и удлинения ($p < 0,05$) после воздействия $P_{0,1}$ во время выдоха. Данные постстимуляционные изменения наблюдались в течение двух-трех следующих кардиоциклов, т. е. характеризовались кратковременными реакциями сердечного ритма. Устойчивость постстимуляционного паттерна кардиоинтервалов позволила сравнить полученный в данном исследовании феномен с другими, известными кратковременными реакциями сердечного ритма. Так, непродолжительное (менее 1 сек) произвольное сокращение различных групп мышц приводит к укорочению нескольких постстимульных кардиоинтервалов и постепенному удлинению последующих [7 и др.]. Непродолжительное укорочение кардиоинтервалов возникает после глотания [8]. Наконец, кратковременная стимуляция барорецепторов каротидных синусов (0,6 секунды) приводит к удлинению двух-трех кардиоинтервалов [9]. Таким образом, наблюдаемые нами кратковременные реакции сердечного ритма при применении $P_{0,1}$ во время вдоха (также, как реакции на непродолжительную мышечную активность и акт глотания) приводили к укорочению постстимульных кардиоинтервалов. Реакции, наблюдаемые при включении $P_{0,1}$ во время выдоха, напоминали таковые при непродолжительной стимуляции барорецепторов каротидных синусов, т. е. обуславливали удлинение нескольких постстимульных кардиоинтервалов.

Изменения кардиоритма при окклюзионных воздействиях $P_{0,1}$ были стабильными у большинства испытуемых. Это обстоятельство позволило оценить латентные периоды наблюдаемых нами кратковременных реакций сердечного ритма, которые практически не превышали 1 сек. По данным ряда авторов [10], такое значение латентного времени является признаком того, что эфферентная реализация идет за счет изменения активности кардиомоторных нейронов вагуса.

Оценивая модальность и направленность изменений постстимульных кардиоинтервалов (табл. 1), можно отметить, что предъявление $P_{0,1}$ в определенной части дыхательного цикла (инспираторной или экспираторной) приводит к увеличению временных признаков дыхательной аритмии, т. е. укорочению кардиоинтервалов во время вдоха и удлинению во время выдоха. Трактовка этого явления довольно сложна. Можно предположить, что определенную роль здесь играют роль рецепторы легочного кровотока, кардиопульмональные механорецепторы, хеморецепторы, каротидные барорецепторы [11]. Кроме того, дыхательный и сосудодвигательный центры связаны между собой, т. н. "специфической системой мозгового ствола" [12]. По-видимому, кратковременное обструктивное воздействие при осуществлении теста $P_{0,1}$ приводит к ваготоническим изменениям в регуляции сердечного ритма.

Интенсивная хронотропная реакция сердца, возникающая на раннюю инспираторную и раннюю экспираторную окклюзию, по-видимому свидетельствует о том, что описываемый феномен в большей степени инициируется центрально-инспираторной активностью (обусловленной возбуждением пула ранне-инспираторных нейронов дыхательного центра), нежели импульсацией рецепторов, возникающей при расширении легких [4].

В настоящем исследовании установлен феномен кратковременной реакции сердечного ритма на окклюзионное перекрытие дыхательных путей. Для углубления понимания механизмов данного

явления, необходимы дальнейшие исследования. Вместе с тем, является очевидным, что представленный методический прием может найти применение в оценке системных взаимоотношений дыхательной и сердечно-сосудистой систем при различных патологических процессах.

Список литературы

1. Von Neergaard K. Method for measuring lung elasticity in living human subjects, especially in emphysema (1927.Zschr. exptl. Med., Bd.66.S.373.) / K. Von Neergaard, K. Wirz // Translations in respiratory physiology / ed. J.B. West. – Stroudsburg, Pennsylvania : Dovden, Hutchinson et Ross, 1975. – P. 227–255.
2. Сегизбаева М.О. Применение индекса "напряжение - время" для оценки функционального состояния инспираторных мышц / М.О. Сегизбаева, Н.П. Александрова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 78-7.
3. Cherniack N.S. Load Detection and Breathlessness // Breathlessness: the Campbell Symposium. – Canada, 1992. – № 4. – P. 66–5.
4. Сафонов В.А. Структурно-функциональная организация дыхательного центра / В.А. Сафонов, Н.А. Тарасова // Физиология человека. – 2006. – № 1. – С. 118–13.
5. Baskerville A.L. Arterial pressure and pulse internal responses to repetitive carotid baroreceptor stimuli in man / A.L. Baskerville, D.L. Ecberg, M.A. Tompson // J. of Physiology. – 1979. – P. 297.
6. Бяловский Ю.Ю. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека / Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий. – Воронеж : РИТМ, 2018. – 412 с.
7. Hollander A.P. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex / A.P. Hollander, L.N. Bouman // J. of Appl. Physiol. – 1975. – P. 38.
8. Gandevia S.C. Reflex bradycardia occurring in response to during nasofarengialstimulation and ocular pressure, and its modification by respiration and swallowing / S.C. Gandevia, D.L. McCloskey, E.K. Potter // J. of Physiology. – 1978. – P. 276.
9. Ecberg D.L. Respiratory and baroreceptor reflex interaction in man / D.L. Ecberg, C.R. Orshan // The Journal of Physiol. – 1976. – P. 258.
10. Сегизбаева М.О. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей / М.О. Сегизбаева, Н.П. Александрова // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 114–122.
11. Grossman P. Respiratory mediation of cardiac function within a psychoysiological perspective / P. Grossman // International perspectives on self-regulation and health / eds. J.G. Carlson, A.R. Seifert. – New-York; London, 1991. – P. 87.
12. Кратин Ю.Г. Неспецифические системы мозга / Ю.Г. Кратин, Т.С. Сотниченко. – Ленинград : Наука, 1987. – 160 с.

УДК: 616-092.9 :616.61-005

Голубкина Е.В., Тризно М.Н., Тризно Н.Н.

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗНАЧЕНИЯ
СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**
ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Резюме. Изучали патогенетические механизмы формирования сенесцентных клеток. На модели циклоспориновой артериальной гипертензии в почечной ткани и артерии старых крыс исследовали компоненты SASP: интерлейкин – 6 (IL-6) иммуноферментным методом, содержание липофусцина – гистохимическим окрашиванием. Также изучалось содержание иммуноглобулинов (Ig) A, M, G и белков системы комплемента C3, C4. Были выявлены общие патогенетические звенья между возраст-зависимой артериальной гипертензией, системой иммунитета и клеточным старением.

Ключевые слова: сенесцентные клетки; SASP; артериальная гипертензия; мезангиальные клетки; почечная артерия

Golubkina E. V., Trizno M. N., Trizno N. N.

**SOME PATHOGENETIC ASPECTS OF THE VALUE OF SENESCENT CELLS IN
THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION**

Astrakhan state medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Pathogenetic mechanisms of senescent cell formation were studied. On the model of cyclosporine hypertension in renal tissue and artery of old rats was investigated SASP components: interleukin – 6 (IL-6) ELISA, a content of lipofuscin – histochemical staining. We also studied the content of immunoglobulins (Ig) A, M, G and complement system proteins C3, C4. Were identified common pathogenetic links between age-dependent hypertension, the immune system and cellular aging.

Key words: senescent cells; SASP; arterial hypertension; mesangial cells; renal artery

Введение. Изучение механизма старения является актуальной задачей во всем мире. Связь между старением организма и клеточным старением, по большому счету, до сих пор не доказана [7; 9]. Множество работ, появившихся в последнее время, говорит об увеличении с возрастом так называемых сенесцентных клеток (СК), которые, возможно, участвуют в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний [6]. Для СК характерны остановка клеточного цикла и специфический секреторный фенотип (senescence associated secretory phenotype, SASP) [4]. Аккумуляция липофусцина в постмитотических клетках указывает на увеличение митохондриального окислительного стресса и позволяет считать его надежным биомаркером старения [5]. Для острых и хронических повреждений почек весьма значимыми факторами риска являются старение и неспецифическое воспаление [1; 2].

Целью данной работы стало исследование потенциальных общих механизмов, ответственных за формирование СК на фоне артериальной гипертензии (АГ) и подавления системы иммунитета.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводили на белых 18-месячных беспородных крысах, массой тела $195 \pm 3,21$ г. Животных разделили на две группы: контрольную (n=12) и опытную (n=27). Для моделирования АГ крысам опытной группы вводили *per os* циклоспорин по схеме 20 мг/кг x 25 дней [7]. Циклоспориновая модель АГ способствует повышению почечной вазоконстрикции, и минимизации значения Т-лимфоцитов в процессе накопления СК [3; 8].

Микропрепараты ткани и артерий почки окрашивали гематоксилин–эозином, затем – Суданом черным с последующим микроскопированием (Meiji Mechno MT6300). Белки системы комплемента, Ig A, M, G и интерлейкин – 6 определяли с помощью ИФА – наборов (Cloud-Clone Corp.). АД измеряли на установке «Систола» (ООО «Нейроботикс»).

Полученные результаты. У животных опытной группы в гладкомышечном слое почечной артерии были обнаружены клетки, содержащие включения светло-коричневого цвета – липофусцин. Также, значительное количество гранул пигмента визуализировалось в ткани почек, преимущественно – в мезангиальных и клетках канальцев нефронов.

Содержание И-6 в гомогенате ткани почки у крыс опытной группы было значительно выше по сравнению с контролем ($p \leq 0,01$). Кроме того, что данный цитокин является провоспалительным и коррелирует с уровнем АГ, он, наряду с липофусцином, входит в состав сенесцентного фенотипа SASP. У крыс данной группы содержание Ig A, M, ($p \leq 0,05$) и, особенно, – G ($p \leq 0,001$) было также увеличено, что говорит о местной стимуляции адаптивного гуморального звена иммунитета. Увеличение количества компонентов системы комплемента, а именно C4 и ключевого C3 белков ($p \leq 0,05$) указывает на активную роль врожденного гуморального звена в патогенезе формирования сенесцентного фенотипа.

Выводы. Накопление липофусцина в гладкомышечных клетках артерии почки свидетельствует об интенсификации процессов клеточного старения. Накопление СК в сосудистом русле способствует перенапряжению сосудистого пучка клубочков и последующему повреждению (и механическому, и воспалительному) мезангиальных клеток как компонентов единого клубочкового функционального комплекса. Способность СК паракринным путем распространять компоненты SASP проявляется и на уровне мезангиоцитов.

Хроническая почечная вазоконстрикция и подавление адаптивного клеточного иммунитета на циклоспориновой модели АГ у старых крыс способствует формированию СК в сосудистом русле и мезангиоцитах.

Список литературы

1. Гаврилюк Е.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, А.В. Караулов // *Immunology*. – 2016. – Т. 37, №1. – С. 29–35. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-immunnyh-narusheniy-v-patogeneze-arterialnoy-gipertonii> (дата обращения: 16.04.2020).
2. Гломерулярная гипертензия: молекулярные механизмы повреждения подоцитов и мезангиальных клеток / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Л.Н. Ландарь // *Нефрология*. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 31–39. – <https://www.elibrary.ru/item.id.26901838> (дата обращения: 16.04.2020).
3. Остроумова О.Д. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертония / О.Д. Остроумова, М.И. Куликова // *Системные гипертензии*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 32–41. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannaya-arterialnaya-gipertoniya> (дата обращения: 16.04.2020).
4. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? / А.В. Бородкина, П.И. Дерябин, А.А. Грюкова, Н.Н. Никольский // *Acta Naturae*. – 2018. – Т. 10, № 1 (36). – С. 4–15. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-zhizn-stareyuschih-kletok-cto-takoe-sasp-i-zachem-ego-izuchat> (дата обращения: 16.04.2020).
5. A Novel Quantitative Method for the Detection of Lipofuscin, the Main By-Product of Cellular Senescence, in Fluids.Methods / S.V. Rizou, K. Evangelou, V. Myriantopoulos [et al.]. – DOI 10.1007/978-1-4939-8931-7_12 // *Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 1896. – P. 119–138. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30474845> (date of the application: 16.04.2020).
6. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders / G.S. Hotamisligil. – DOI 10.1038/nature21363 // *Nature*. – 2017. – Vol. 542 (7640). – P. 177–185. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179656> (date of the application: 16.04.2020).
7. Resveratrol ameliorates the cyclosporine-induced vascular and renal impairments: possible impact of the modulation of renin-angiotensin system / S. Bekpınar, E. Karaca, S. Yamakođlu [et al.]. – DOI 10.1139/cjpp-2018-0753 // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97 (12). – P. 1115–1123. – URL: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0753> (date of the application: 16.04.2020).
8. Robert N. Effect of cyclosporine on blood pressure / N. Robert, G.W. Wong, J.M. Wright. – DOI 10.1002/14651858.CD007893.pub2 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091657> (date of the application: 16.04.2020).
9. Salazar G. NADPH Oxidases and Mitochondria in Vascular Senescence / G. Salazar. – DOI 10.3390/ijms19051327 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1327–1347. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710840> (date of the application: 16.04.2020).

²Гусева Е.С., ²Давыдов С.О., ^{1,2}Кузник Б.И., ^{1,2}Смоляков, Ю.Н., ^{1,2}Степанов А.В.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ ИРИСИНА, GDF11, GDF15, CCL11 И JAM-A НА СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

¹Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. Горького 39а,
pochta@chigma.ru;

²Иновационная клиника Академия здоровья, 672038, Чита, Россия, ул. Коханского, д. 13,
support@az-chyta.ru;

Резюме. У женщин больных гипертонической болезнью (ГБ) значительно уменьшается содержание "белка молодости" GDF11, повышается концентрация "белков старости" – GDF15, JAM-A и CCL11. Одновременно у них нарушаются процессы микроциркуляции, выявляемые с помощью введенных нами гемодинамических индексов. Обнаружены многочисленные взаимосвязи между белками "молодости и старости" и их взаимоотношением с одной стороны и уровнем кровяного давления, концентрацией отдельных классов липидного спектра, а также гемодинамическими индексами – с другой. Исследуемые корреляционные отношения у здоровых женщин и страдающих гипертонической болезнью могут носить прямо противоположный характер.

Ключевые слова. Гипертоническая болезнь, GDF11, GDF15, JAM-A, CCL11, липидный спектр, кровяное давление, гемодинамические индексы.

E.S. Guseva², S.O. Davydov², B.I. Kuznik,^{1,2} Y.N. Smolyakov,^{1,2} A.V. Stepanov,^{1,2}
THE ROLE OF "PROTEINS OF YOUTH AND AGING" IN THE PATHOGENESIS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

¹Chitinskaya state medical Academy, 672000, Chita, 39A Gorkogo str., pochta@chigma.ru;
²Innovative Clinic "Health Academy",
Kohanskogos str. 13, Chita, Russia, 672000, support@az-chyta.ru;

Summary. In women with essential hypertension (EH), the content of the "youth protein" GDF11 significantly decreases, the concentration of "age proteins" - GDF15, JAM-A and CCL11 is increases. At the same time, they are disturbed microcirculation, which are detected with the hemodynamic indices proposed by the authors. Numerous relations between the proteins of "youth and age" and their ratios on the one hand and the level of blood pressure, the concentration of individual classes of the lipid spectrum, and hemodynamic indices on the other have been found. The investigated correlations in healthy women group and those in EH group can be directly opposite.

Keywords: essential Hypertension, GDF11, GDF15, JAM-A, CCL11, lipid spectrum, blood pressure, hemodynamic indices

За последние годы в отечественной и зарубежной литературе появились сообщения о том, что так называемые «белки молодости» и «белки старости» играют существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в опытах с гетерогенным парабиозом (сшивание молодой и старой мышцы для создания общего кровообращения) установлено, что под воздействием крови молодых животных у старых мышцей, страдающих кардиальной гипертрофией, через 4 недели от начала эксперимента наблюдался регресс заболевания. Снижение возрастной гипертрофии было обусловлено наличием в крови молодых мышцей "омолаживающего" белка дифференцировочного фактора роста-11 (growth differentiation factor-11, GDF11). В тех же экспериментах у молодых мышцей отмечались прямо противоположные результаты, что было объяснено содержанием в их крови резко повышенной концентрации хемокина CCL11 [1, 2, 3, 4].

А вскоре было обнаружено, что при физической нагрузке в крови появляется особый гормон, сжигатель жира ирисин [5], способствующий приспособлению ССС к физическим нагрузкам и приводящий к удлинению теломер, что способствует увеличению сроков жизни у людей, занимающихся

спортом [6]. В противоположность ирисину, дифференцировочный фактор роста 15 (по мере старения возрастает (growth differentiation factor-15) возрастает и его высокий уровень связан с плохим прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью [7].

Наконец, установлено, что адгезивная молекула JAM-A/1 (Junctional adhesion molecules A/1), экспрессируемая на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов играет далеко не последнюю роль в патогенезе гипертонических кризов [8].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют сведения, какую роль играет взаимосвязь «белков молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни (ГБ). Этому вопросу и посвящено наше исследование.

Клиническая характеристика больных и методы исследования. Наши наблюдения проведены на 37 женщинах, страдающих артериальной гипертензией II стадии, имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, Группу контроля составили 30 относительно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и массе тела.

У женщин контрольной и опытной (с ГБ) групп методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание GDF11, ирисина, GDF15, JAM-A и CCL11 с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате «Chem Well» (США). Всем женщинам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате «Vivid-7 Dimension Pro» (General Electric, США). Кроме того, с помощью нового датчика (mDLS от Elfi-Tech, Израиль), используя новый алгоритмический подход [9, 10], мы разработали оригинальную методику изучения гемодинамики с помощью определения гемодинамических (HI) и осцилляторных (OHI) индексов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10. Для оценки связей между исследуемыми белками "молодости и старости" и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий показателей в группах использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными - при $p < 0,1$.

Результаты исследования. Наши наблюдения показали, что у больных гипертонической болезнью резко снижено содержание GDF11 и увеличена концентрация GDF1, CCL11 и JAM-A, тогда как содержание мышечного гормона ирисина практически не изменяется. Более того, у больных ГБ, по сравнению со здоровыми, значительно снижаются коэффициенты GDF-11/GDF15, GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A, что свидетельствует о значительном преобладании «белков старости» над «белками» молодости. Следует указать, что нами установлена обратная связь между содержанием «белка молодости GDF11» и прямыми взаимоотношениями между концентрацией «белков старости» GDF15, CCL11, JAM-A и тяжестью течения гипертонической болезни

Нашими прежними исследованиями [11, 12] установлено, что у обследуемых больных ГБ увеличено содержание общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и атерогенным индексом АИ, Мы решили выяснить, существуют ли взаимосвязи между содержанием исследуемых нами "белков молодости и старости" и отдельными показателями липидного спектра.

Проведенные нами расчеты говорят о том, что у здоровых женщин отсутствуют взаимосвязи между "белком молодости" GDF11 и показателями липидов. В то же время у здоровых существуют довольно тесные положительные связи между JAM-A, GDF15 и уровнем ТАГ ($r=0,41$, $p=0,033$; $r=0,46$, $p=0,019$ соответственно) и отрицательные между GDF15 и ЛПВП ($r=-0,39$, $p=0,046$), что вполне ожидаемо, ибо обе эти молекулы способствуют развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем, у больных ГБ выявлены положительные взаимосвязи в между концентрацией CCL11 и ЛПОНП ($r=0,47$, $p=0,041$), тогда как для JAM-A и GDF15, эти взаимоотношения носят лишь вероятный характер ($p=0,090$). Кроме того, нами выявлена положительная взаимосвязь между содержанием CCL11 и отрицательная со стороны GDF15 и АТ ($r=0,46$, $p=0,048$; $r=-0,52$, $p=0,008$ соответственно). Полученные в этой серии данные, свидетельствуют о том, что «белки молодости» и «белки старости» в основном непосредственно или опосредовано оказывают прямо противоположное действие на состояние липидного обмена. Если «белок молодости» GDF11 способствует норма-

лизации липидного спектра, то «белки старости» приводят противоположное действие, способствуя развитию атеросклероза и ГБ.

В следующей серии наших исследований мы решили установить, существуют ли взаимосвязи между концентрацией исследуемых «белков молодости и старости» и уровнем кровяного давления. Следует заметить, что у здоровых женщин систолическое давление соответствовало $124,5 \pm 8,5$ мм рт. ст., тогда как у больных, получавших антигипертензивную терапию, – $135,7 \pm 11,5$ мм рт. ст.

Оказалось, что у здоровых женщин существуют положительные взаимосвязи между содержанием GDF15 и диастолическим ($r=0,53$, $p=0,0059$), а также пульсовым давлением ($r=0,49$, $p=0,012$). Одновременно у здоровых выявлена положительная взаимосвязь между JAM-A и диастолическим ($r=0,45$, $p=0,017$) и пульсовым давлением ($r=0,39$, $p=0,042$). У больных ГБ обнаружена отрицательная связь между содержанием GDF15 и уровнем систолического ($r=-0,651$, $p=0,006$) и пульсового давления ($r=-0,41$, $p=0,035$). Выявленная зависимость вполне объяснима для «белка бе молодости GDF11», ибо его содержание при гипертонической болезни резко снижается. В то же время в отношении молекул GDF15 и JAM-A полученные данные трудно объяснить. Известно, что GDF15 является «предиктором смерти», независимо от причин её вызывающих, в том числе при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [2, 6]. В наших наблюдениях содержание GDF15 резко возрастало. Одновременно повышалась и концентрация адгезивной молекулы JAM-A, являющейся предиктором гипертонической болезни. Между тем, трудно себе представить, что исследуемые нами «белки старости» действуют на состояние сердечно-сосудистой системы только отрицательно. Более того, установлено, что применение статинов (все наши больные принимали статины) может нивелировать отрицательное влияние JAM-A на уровень кровяного давления [8]. Не исключено, что статины таким же образом ослабляют действие «белка старости» GDF15 на уровень АД. Этот вопрос требует дальнейшего более тщательного изучения.

Одной из задач наших исследований явилось изучение особенностей гемодинамики у больных гипертонической болезнью. С этой целью нами были изучены так называемые гемодинамические индексы (табл. 1)

Таблица 1

Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у больных гипертонической болезнью и в контрольной группе (M±SD)

Гемодинамический индекс	Здоровые	Больные ГБ
Н1	269,9±62,5	214,9±80,7 ($p=0,010$)
Н2	359,8±107,9	289,5±131,7 ($p=0,067$)
Н3	204,8±46,3	175,8±48,1 ($p=0,0500$)
Н1-Н3	65,14±28,85	39,02±45,6 ($p=0,011$)
Н1/Н3	1,321	1,198 (0,0576)
NEUR_Н2	0,062±0,021	0,055±0,031 ($p=0,086$)
MAYER_Н2	0,083±0,026	0,070±0,020 ($p=0,044$)

Примечание: указаны значимые различия между группами здоровые и ГБ установленные по критерию Манна-Уитни.

Выявленные нами меньшие значения всех гемодинамических индексов в группе больных по сравнению с группой здоровых демонстрируют более низкую активность микроциркуляторных гемодинамических (скоростных) процессов. Кроме того, очевиден акцент этих различий на индексе Н1, характеризующем пристеночные процессы. Описанное перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается вычислением у каждого пациента показателя сдвига между индексами (Н1-Н3), который в группе больных также показывает достоверно меньшие значения.

Кроме того, при ГБ в области промежуточных осцилляций (Н2) выявляются значимые отклонения, определяемые мышечным слоем сосудов (MAYER) индексов сдвигов, ассоциированных с функцией эндотелия.

Мы считаем, что полученные нами данные вполне объяснимы. Они говорят о том, что при ГБ в первую очередь страдает так называемый пристеночный или эндотелиальный кровоток, что несомненно, способствует развитию эндотелиальной дисфункции.

Мы решили проследить, какие корреляционные отношения существуют между содержанием "белков молодости и старости" с одной – и скоростями сдвига кровотока (гемодинамическими и оцилляторными индексами) с другой стороны у здоровых и больных ГБ женщин.

Оказалось, что наиболее существенные связи возникают между содержанием "домена смерти", белка GDF15 и HI. При этом между HI1 и HI1-HI3 они носят положительный ($r=0,38$, $p=0,098$; $r=0,378$, $p=0,039$ соответственно), а с NEUR_HI2 и MAYER_HI3 – отрицательный характер ($r=-0,441$, $p=0,024$; $r=0,442$, $p=0,025$ соответственно). Кроме того, намечается положительная связь между JAM-A и NEUR_HI1 ($r=0,351$, $p=0,085$), а также между CCL11 и PULSE_HI3 ($r=0,361$, $p=0,065$).

По-видимому влияние JAM-A на эндотелиальный кровоток обусловлено тем, что эта молекула способна связываться с тромбоцитами, вовлекая их в процесс адгезии и агрегации [13], что и отражается на особенностях кровотока.

Наиболее существенные связи выявлены нами между гемодинамическими индексами и концентрацией "белка старости" GDF15. Эти взаимодействия могут носить как положительное, так отрицательное влияние, что может быть связано с различными сигнальными путями действия данного белка [14].

Что касается влияния "белка старости" CCL-11 на показатели гемодинамики, то они могут быть обусловлены его способностью влиять на развитие и реконструкцию кровеносных сосудов [15].

Следует особо отметить, что существуют существенные взаимосвязи между отношением «белка молодости» GDF11 к «белкам старости» GDF15, CCL11, JAM-A и показателями липидного обмена, кровяного давления и гемодинамическими функциями. У здоровых и больных ГБ людей они могут носить как однонаправленный, так и разнонаправленный характер. Однако из-за ограниченности объема статьи в данном сообщении они не приводятся.

Все представленные нами данные свидетельствуют о том, что при гипертонической болезни значительно уменьшается содержание так называемого "белка молодости" GDF11 и значительно повышается уровень "белков старости" GDF15, JAM-A и CCL11, и уменьшается соотношение "белка молодости" к исследуемым белкам старости. У женщин, страдающих ГБ, нарушаются процессы микроциркуляции, выявляемые с помощью введенных нами гемодинамических индексов. В то же время нами обнаружены многочисленные корреляционные взаимосвязи между белками "молодости и старости" и их взаимоотношением с одной стороны и уровнем кровяного давления, концентрацией отдельных классов липидного спектра, а также гемодинамическими индексами – с другой, что может свидетельствовать о непосредственном или опосредованном влиянии этих белков и их взаимоотношений в патогенезе ГБ.

Список литературы

1. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function / S.A. Villeda, J. Luo, K.I. Mosher [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 477. – P. 90–94.
2. Corre J. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role / J. Corre, B. Hebraud, P. Bourin // *Stem Cells Transl Med*. – 2013. – Vol. 12. – P. 946–952.
3. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy / F.S. Loffredo, M.L. Steinhauser, S.M. Jay [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 153, № 4. – P. 828–839.
4. Castellano J.M. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain / J.M. Castellano, E.D. Kirby, T. Wyss-Coray // *JAMA Neurol*. – 2015. – Vol. 72. – P. 1191–1194.
5. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Bostrom, J. Wu, M.P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 48 (7382). – P. 463–468.
6. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults / K.S. Rana, M. Arif, E.J. Hill, J.E. Brown // *Age (Dordr)*. – 2014. – Vol. 36 (2). – P. 995–1001.

7. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / K.C. Wollert, T. Kempf, T. Peter [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 962–971.
8. Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects / K. Norozi, R. Buchhorn, A. Yasin [et al.] // *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 162, № 1. – P. 131–135.
9. Fine I. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations / I. Fine, A.V. Kaminsky, L. Shenkman. – DOI 10.1117/12.2212866 // *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII*, edited by Valery V. Tuchin. – SPIE Press, 2016. – Vol. 9707 (970705).
10. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people / I. Fine, B. Kuznik, A. Kaminsky [et al.] // *J Biomed Opt*. – 2012. – Vol. 17, № 8. – P. 2–7.
11. Белки молодости и старости. Белки – маркёры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни / Б.И. Кузник, В.Х. Хавинсон, С.О. Давыдов, А.В. Степанов. – Beau Bassin : Palmarium, academic publishing, 2017. – 285 с. – ISBN 978-620-2-38014-0.
12. Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2017. – № 3. – С. 22–31.
13. Bitto A. Rejuvenation: it's in our blood / A. Bitto, M. Kaerberlein // *Cell Metab*. – 2014. – Vol. 20. – P. 2–4.
14. Expression of a recombinant protein of the platelet F11 receptor (F11R) (JAM-1/JAM-A) in insect cells: F11R is naturally phosphorylated in the extracellular domain / M.H. Kedees, A. Babinska, M. Swiatkowska [et al.] // *Platelets*. – 2005. – Vol. 16 (2). – P. 99–109.
15. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells / R. Salcedo, H.A. Young, M.L. Ponce [et al.] // *J Immunol*. – 2001. – Vol. 166, № 12. – P. 7571–7578.

УДК: 616.311.2-053.2:612.017

Дамдинжапова Д.С.

**КОМПОНЕНТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ХРОНИЗАЦИИ ОСТРОГО
ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Изучались сведения о роли компонентов врожденного иммунитета в хронизации острого гингивита у детей: пентраксинов (PTX3), триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках (sTREM-1), и рецептора конечных продуктов гликирования белка (sRAGE). Также проводимые исследования этой области. Проведенный обзор отечественной и иностранной литературы показал, что недостаточно сведений о роли данных компонентов врожденного иммунитета при течении острого и хронического гингивита у детей.

Ключевые слова: дети, гингивит, PTX3, sTREM-1, sRAGE

Damdinzhapova D.S.

**COMPONENTS OF CONGENITAL IMMUNITY IN CHRONIZATION OF ACUTE GINGIVITIS
IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Studied the role of components of innate immunity in the chronicity of acute gingivitis in children: pentraxins (PTX3), trigger receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1), and protein glycation end products receptor (sRAGE). Also ongoing research in this area. A review of domestic and foreign literature showed that there is insufficient information on the role of these components of innate immunity in the course of acute and chronic gingivitis in children.

Key words: children, gingivitis, PTX3, sTREM-1, sRAGE

По данным многих авторов, среди воспалительных заболеваний тканей пародонта в детском возрасте доминирует хронический катаральный гингивит, распространенность которого у детей ранних возрастных групп составляет от 18,5 до 85,0%. Давно известно, что если воспалительная реакция ограничивается образованием медиаторов воспаления, то процесс протекает остро и локально. Генерализация гингивита и его переход в хроническую форму становятся возможными при вовлечении в процесс иммунологических реакций; особенно тяжело протекает патология пародонта при нарушениях в иммунной системе хозяина, в том числе на фоне аутоиммунных реакции. Известно, что иммунитет способен пролонгировать воспаление за счет элиминации биологически активных веществ [7, 12, 14]. При хроническом воспалении в десне происходят следующие клинически значимые изменения: повышается проницаемость эпителия, нарушается микроциркуляция в соединительнотканной основе десны, ткани инфильтрируются макрофагами и лейкоцитами, нарастают склеротические изменения [1, 3, 4]. Очевидно, что хроническое воспаление поддерживается большим числом иммунологических показателей, в том числе, пентраксином-3 (PTX3), триггерный рецептором, экспрессируемым на миелоидных клетках 1 типа (sTREM-1) и рецептором конечных продуктов гликирования белков (sRAGE), которые можно отследить в слюне и сыворотке крови.

В исследованиях, опубликованных Э.В. Безувшко и Н.В. Малко в 2017 г., было изучено нарушение цитокиновой регуляции при хроническом катаральном гингивите у детей, проживающих на загрязненных территориях, в том числе с высоким содержанием фтора и йода в воде. Выявлена прямая зависимость между увеличением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β ; ФНО- α) на фоне снижения противовоспалительного цитокина (ТФР- β 1) в ротовой жидкости детей и проживанием в неблагоприятных условиях окружающей среды [4, 13].

Несколько исследований в данной области было проведено Е.Г. Романенко в 2014 г. Им был изучен системный иммунологический ответ и роль цитологических показателей в оценке барьерных

свойств слизистой оболочки десен при генерализованном хроническом катаральном гингивите (ГХКГ) у детей с гастроуденальной патологией. ГХКГ на фоне данной патологии у детей характеризуется напряженностью гуморального звена на фоне подавления Т-клеточного иммунитета, высокого титра циркулирующих иммунных комплексов и сниженной барьерной функции слизистой оболочки десен [9, 10].

Также ранее О.Ю.З. Дзехом в 2018 г. были изучены иммунные нарушения у детей с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) в подростковом возрасте. Наблюдалось повышение уровня цитокинов (TNF α , IL-1Ra, IL-1 α , IL-2, 4, 6, 8, 10, 18, IF α), активности системы комплемента (С3, С3а, С4, С5, С5а, фактор Н, С1-ингибитора) и секреторного IgA в плазме крови и в смыве из десневого кармана. Но автор предполагает, что на полученные результаты может влиять выбранная возрастная категория – подростковый период. Вероятно, иммунологическая реактивность подростков в условиях ХКГ обусловлена периодом полового созревания и гормонального дисбаланса. [3]. Опираясь на эти данные, при наборе материалов стоит ограничить возраст детей, исключая подростков.

На местном иммунитете слизистой оболочки проводил исследования С.С. Гумямов в 2010 г., изучая состояние иммунологического аппарата десны у детей с хроническим катаральным гингивитом средней степени тяжести. Автор пришел к выводу, что явной недостаточности иммунного ответа не отмечается, а именно, происходит увеличение CD8 $^{+}$ клеток, их скопление вокруг дефектов эпителия и уменьшение количества CD4 $^{+}$ клеток в слизистой оболочке [1]. На основании вышеизложенного следует, что проведенные исследования свидетельствуют о типичном течении воспалительного процесса. Это наталкивает на более детальное изучение механизмов хронизации острого гингивита у детей, которые еще не известны.

В данном обзоре будет идти речь о трех более важных компонентах врожденного иммунитета и их роли в патогенезе гингивита у детей.

1. Пентраксин-3 (PTX3) является представителем суперсемейства острофазовых реактантов, характеризующихся пентамерной структурой, относящийся к длинным пентраксинам. PTX3 индуцируется местно в ответ либо на воспалительные цитокины интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли α (TNF α), либо на определенные ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), в отличие от коротких пентраксинов (С-реактивный белок и Р-компонент сывороточного амилоида), которые синтезируются в печени. PTX3 играет двойную роль в регуляции врожденного иммунитета. С-концевой пентраксиновый домен иммобилизованного PTX3 связывается с компонентом комплемента C1q, что индуцирует активацию классического пути комплемента. Однако PTX3, находящийся в жидкой фазе, ингибирует классический путь активации комплемента. Уровень PTX3 повышен у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, септическим шоком и при некоторых других заболеваниях, таких как инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, атеросклероз, системные васкулиты малых сосудов и псориаз [6]. Данные в литературе об уровне PTX3 при стоматологических заболеваниях отсутствуют.
2. Рецептор конечных продуктов гликирования белков (Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) является трансмембранным гликопротеином типа I, принадлежащим суперсемейству иммуноглобулинов (Ig). RAGE опосредует многие физиологические функции, такие как рост нейронов, выживание и регенерация, играет важную роль в воспалительных реакциях, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствует элиминации апоптотических клеток, является главным медиатором врожденного иммунного ответа. Наиболее часто sRAGE рассматривается в качестве маркеров воспаления, например, при остром респираторном дистресс-синдроме, при болезни Крона, при неспецифическом язвенном колите [5]. Данных о роли этого рецептора при заболеваниях полости рта не найдено.
3. Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 типа (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 type TREM-1) представляет собой рецептор, экспрессируемый на поверхности полиморфноядерных клеток, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, клеток гладких мышц сосудов и кератиноцитов, активированных при наличии воспаления пародонта. Активация TREM-1 на поверхности клеток является мощным сигнальным фактором к запуску каскада реакций

врожденного иммунитета, но приводит индукции адаптивного иммунного ответа. Экспрессия TREM-1 может усиливаться за счет оральной бактерии *Porphyromonas gingivalis* [8, 11, 15].

Тут стоит отметить, что есть единственное исследование в стоматологии по изучению семейства TREM. Оно было проведено Кортни П. Рудиком в 2017 г. при заболеваниях пародонта у взрослых. Отмечается, что при отщеплении от поверхности клетки растворимая форма TREM-1 (sTREM-1) может использоваться в качестве биомаркера воспаления и может также обеспечивать связь между заболеваниями пародонта и системным воспалением. [15]. Исследования данного показателя у детей при заболеваниях пародонта не обнаружено.

Ко всему хочется добавить, что Ж.А. Довбнем в 2011 г. был ранее изучен уровень модифицированного альбумина в слюне у детей с хроническим катаральным гингивитом. Обнаружено увеличение данного компонента в слюне, что может быть использовано для прогноза заболевания и оценки эффективности терапии [2]. Данное исследование подтверждает, что можно изучать и другие компоненты слюны у детей, открывая новые показатели хронизации острого гингивита.

Таким образом, выполненный обзор показал, что до сих пор остаются неизученными патогенетические механизмы хронизации острого гингивита у детей, реализуемые отдельными компонентами врожденного иммунитета (sTREM-1, PTX3 и sRAGE). Кроме того, нужно отметить, что данные показатели ранее не верифицировались в слюне и сыворотке крови у детей с острым и хроническим гингивитом с учетом современных технологических возможностей.

Список литературы

1. Гулямов С.С. Состояние иммунологического аппарата десны у детей с хроническим катаральным гингивитом // Педиатр. – 2010. – № 1. – С. 67–70. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-immunologicheskogo-apparata-desny-u-detey-s-hronicheskim-kataralnym-gingivitom> (дата обращения: 18.03.2020).
2. Довбня Ж.А. Уровень модифицированного альбумина в слюне у детей с хроническим катаральным гингивитом / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская // Вестник стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 98–100. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-modifitsirovannogo-albumina-v-slyune-u-detey-s-hronicheskim-kataralnym-gingivitom> (дата обращения: 28.03.2020).
3. Иммунные нарушения и их фармакологическая коррекция при хроническом гингивите у подростков / О.Ю.3. Дзех, А.И. Лазарев, В.П. Гаврилюк, С.В. Костин // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2018. – № 4. – С. 50–55. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36930353> (дата обращения: 10.04.2020).
4. Малко Н.В. Иммунологические показатели ротовой жидкости у детей 7-15 лет с хроническим катаральным гингивитом / Н.В. Малко, Э.В. Безвужко // Вестник стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 64–67. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-pokazateli-rotovoy-zhidkosti-u-detey-7-15-let-s-hronicheskim-kataralnym-gingivitom> (дата обращения: 10.04.2020).
5. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления / Ю.А. Успенская, Ю.К. Комлева, Е.А. Пожиленкова [и др.] // Вестник РАМН. Актуальные вопросы патофизиологии. – 2015. – № 70. – С. 694–703. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25107520> (дата обращения: 18.03.2020).
6. Назаров П.Г. Пентраксины в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, организации матрикса, фертильности // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 4. – С. 107–117. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22993108> (дата обращения: 08.04.2020).
7. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомостемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков // Иммунология. – 2015. – № 5. – С. 280–283. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-pokazateli-immunnoy-sistemy-pri-eksperimentalnoy-gipergomotsisteinonii/viewer> (дата обращения: 08.04.2020).
8. Роль триггерного рецептора экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета / В.Г. Матвеева, А.С. Головкин, Е.В. Григорьев, А.В. Понасенко // Общая реани-

- матология. – 2011. – № 3. – С. 70–74. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16546707> (дата обращения: 01.02.2020).
9. Романенко Е.Г. Влияние неспецифических защитных факторов ротовой жидкости на состояние тканей пародонта у детей // Украинский стоматологический альманах. – 2013. – № 1. – С. 96–99. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vzaimodeystviya-nespetsificheskikh-zaschitnyh-faktorov-rotovoy-zhidkosti-na-sostoyanie-tkaney-parodonta-u-detey> (дата обращения: 08.04.2020).
 10. Романенко Е.Г. Системный иммунологический ответ при хроническом катаральном гингивите у детей с гастродуоденальной патологией // Стоматология. – 2014. – № 4. – С. 20–23. – URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=301641> (дата обращения: 08.04.2020).
 11. Хуторная М.В. Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREMg1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа / М.В. Хуторная, А.В. Понасенко, А.С. Головкин // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 4. – С. 14–18. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21692485> (дата обращения: 28.03.2020).
 12. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis / N.N. Tsybikov, E.E. Egorova, B.I. Kuznik, E.V. Fefelova [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3880 // Circ Res. – 2015. – Vol. 6. – P. 473–480. – URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2015/00000036/00000006/art00015;jsessionid=x293ry7anpre.x-ic-live-01> (дата обращения: 10.10.2020).
 13. Bezvushko E.V. Cytokine dysregulation in children with chronic catarrhal gingivitis living in polluted areas with fluoride and iodine deficiency / E.V. Bezvushko, N.V. Malko. – DOI 10.17116/stomat201796448-51 // Circ Res. – 2017. – Vol. 4. – P. 48–51. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28858281> (date of the application: 28.03.2020).
 14. Plasma endothelin-1 levels during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I.V. Petrisheva, B.I. Kuznik, E. Magen. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3846 // Circ Res. – 2015. – Vol. 4. – P. 320–324. – URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2015/00000036/00000004/art00025> (дата обращения: 10.10.2020).
 15. Triggering receptor expressed on myeloid cells in the pathogenesis of periodontitis: potential novel treatment strategies / C.P. Rudick, T. Miyamoto, M.S. Lang, D.K. Agrawal. – DOI 10.1080/1744666X.2017.1392855 // Circ Res. – 2017. – Vol. 13 (12). – P. 1189–1197. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29027827> (date of the application: 28.03.2020).

УДК:611.018.74:616.379-008.64-085

Елагина А.А., Ляшев А.Ю., Ляшев Ю.Д.

**ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА СОН-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

Резюме. Исследованы нарушения гемостатической функции крови при экспериментальном сахарном диабете и протективная роль дельта сон-индуцирующего пептида. Установлено, что развитие экспериментального сахарного диабета сопровождается ускорением свертывания и повышением концентрации фибриногена в крови. Дельта сон-индуцирующий пептид оказывал корригирующее действие на гемостатические свойства крови при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, свертывание крови, дельта сон-индуцирующий пептид

Elagina A.A., Liashev A.Y., Lyashev Y.D.

**INFLUENCE OF DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE ON THE HEMOSTATIC
PROPERTIES OF BLOOD IN DIABETES MELLITUS**

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract. The disorders of blood hemostatic function in the experimental diabetes mellitus and protective role of delta sleep-inducing peptide were investigated. It was established, that the development of diabetes mellitus is accompanied by blood coagulation acceleration and the increase of fibrinogen concentration in the blood. Delta sleep-inducing peptide manifested correcting action on the hemostatic properties of blood in diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, blood coagulation, delta sleep-inducing peptide

Введение. В настоящее время установлено, что развитие сахарного диабета сопровождается нарушением реологических и гемостатических свойств крови, что способствует формированию эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Регуляторные пептиды обладают широким спектром биологических эффектов и участвуют в развитии различных форм патологии [1]. Однако их протективная роль при нарушениях в системе гемостаза изучена недостаточно.

Цель работы – изучение влияния дельта сон-индуцирующего пептида на гемостатическую функцию крови при сахарном диабете.

Методы исследования. Исследования выполнены на 80 крысах-самцах Вистар весом 210-230 г. Сахарный диабет моделировали однократным внутривенным введением стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 45 мг/кг на цитратном буфере (рН=4,5) [2]. Через 3 суток в крови определяли содержание глюкозы. Отбирали крыс с концентрацией глюкозы в крови 12,0 ммоль/л и более, которых использовали в дальнейших экспериментах [3]. У животных с сахарным диабетом на 28 сутки забирали кровь из хвостовой вены и определяли следующие показатели в сыворотке: протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрацию в плазме фибриногена (по методу Клаусса).

В работе использован препарат дельта сон-индуцирующего пептида дельталицин (ТОВ «ФЗ «БИОФАРМА», Украина), который вводили в дозе 100 мкг/кг внутримышечно в течение 10 дней, начиная с третьего дня после моделирования сахарного диабета.

Были выделены следующие экспериментальные группы: 1) интактная; 2) контрольная (сахарный диабет и внутримышечное введение физиологического раствора); 3) опытная (сахарный диабет и внутримышечное введение дельталицина).

При проведении экспериментов руководствовались положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивой Европейского сообщества (86/609ЕС). Выполнение исследований разрешено Региональным этическим комитетом (протокол № 3 от 07 октября 2016 г.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров с помощью программного обеспечения MS Excel и Statistica 10.

Полученные результаты.

У животных контрольной группы отмечено повышение концентрации фибриногена в 2,1 раза ($p < 0,001$), уменьшение ТВ на 30,2% ($p < 0,001$), ПВ - на 27,6% ($p < 0,001$), АЧТВ – на 34,5% ($p < 0,001$) по сравнению с интактной группой.

Применение препарата дельта сон-индуцирующего пептида дельталицина в дозе 100 мкг/кг внутримышечно ежедневно в течение 10 суток вызывает снижение содержания фибриногена на 21,8% ($p < 0,001$), увеличение ТВ на 18,2% ($p < 0,05$), ПВ – на 21,5% ($p < 0,01$), АЧТВ – на 31,4% ($p < 0,001$) у животных с сахарным диабетом.

Полученные в исследовании результаты подтверждают литературные данные о нарушении гемостатических свойств крови при сахарном диабете, что обусловлено повреждением эндотелия сосудов в связи с развитием оксидативного стресса [4, 5].

Известно, что дельта сон-индуцирующий пептид проявляет антиоксидантное действие [1]. Таким образом, торможение ПОЛ при применении дельталицина предупреждает повреждение сосудистой стенки и усиление гемостатических свойств крови.

Выводы.

1. Развитие сахарного диабета сопровождается усилением гемостатических свойств крови, что проявляется повышением концентрации фибриногена в плазме, снижением ТВ, ПВ и АЧТВ.
2. Применение препарата дельта сон-индуцирующего пептида дельталицина корректирует гемостатические свойства крови при сахарном диабете.

Список литературы

1. Антиоксидантная и детоксицирующая активность аналогов пептида дельта-сна / И.И. Михалева, В.Т. Иванов, Л.В. Оноприенко [и др.] // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, № 1. – С. 3–11.
2. Влияние лимиглидола на ДПП-4 и морфологические особенности островкового аппарата поджелудочной железы при стрептозотоциновом сахарном диабете / А.А. Спасов, Н.И. Чепляева, К.В. Ленская, Г.Л. Снигур // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 8–12. – URL: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-5-8-12> (дата обращения: 06.02.2015).
3. Влияние флавоноидов на основные параметры гемостаза крови и антитромботическую функцию эндотелия при сахарном диабете / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Э.Т. Оганесян // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 34–36.
4. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 62–67.
5. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. – Санкт-Петербург, 2003. – 184 с.

УДК: 616-092:616.72-007.248

Забелло Т.В., Денисов А.И.

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА
ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Чита, Россия

Резюме. В работе рассмотрены механизмы развития идиопатического коксартроза основанные на влиянии полиморфных молекул генов *TNF α -308G>A*, *TGF β ₁-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL-4-589C>T*, *FCGR2A166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *DEFB1-20G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro*. В исследование включено 100 неродственных пациентов с первичным коксартрозом III-IV стадии в возрасте 61,3 \pm 8,5 лет, русской национальности, проживающие на территории Забайкальского края. Контрольную группу составили 100 пациентов аналогичного возраста (60 \pm 8,3 лет), национальности и ареала проживания. Отмечено, что комплексное носительство генотипов - *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* x *IL-4589TT* у больных с первичным коксартрозом значительно увеличивает содержание провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β) и способствует более раннему развитию заболевания (до 40 лет) и его быстрому прогрессированию.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, первичный остеоартроз, тазобедренные суставы

Zabello T.V., Denisov A.I.

**SOME PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINTS**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
Clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Chita, Russia

Abstract. The article discusses the mechanisms of the development of idiopathic coxarthrosis based on the influence of polymorphic molecules of the genes *TNF α -308G>A*, *TGF β ₁-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL-4-589C>T*, *FCGR2A166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *DEFB1-20G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro*. The study included 100 unrelated patients with primary stage III-IV coxarthrosis aged 61.3 \pm 8.5 years, of Russian nationality, living in the Trans-Baikal Territory. The control group consisted of 100 patients of the same age (60 \pm 8.3 years), nationality and area of residence. It was noted that the complex carriage of genotypes - *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* x *IL-4589TT* in patients with primary coxarthrosis significantly increases the content of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β) and contributes to the earlier development of the disease (up to 40 years) and its rapid progression.

Key words: polymorphism, genes, primary osteoarthritis, hip joints

Коксартроз значительно ухудшает качество жизни больного и приводит к большим социально-экономическим затратам [1, 3, 5, 9, 11]. Разработка методов доклинической диагностики для выявления начальных стадий коксартроза и своевременная профилактика может решить вышеуказанные проблемы, что является безусловно актуальным [1, 5, 10]. Механизмы развития первичного остеоартроза активно изучаются, однако, в этой теме до сих пор сохраняется множество белых пятен. Одним из важных и мало изученных звеньев патогенеза остеоартроза является генетически детерминированная реакция иммунной системы макроорганизма на различные воздействия; при дисбалансе которой возникают нарушения, приводящие в конечном итоге к патологическим изменениям костной и хрящевой ткани [2, 8, 13, 15].

Цель исследования - изучить патогенетическую и прогностическую роль полиморфизма генов некоторых иммунорегуляторных молекул в развитии первичного остеоартроза тазобедренных суставов.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 100 неродственных пациентов с первичным коксартрозом III-IV стадии в возрасте 61,3 \pm 8,5 лет, русской национальности,

проживающие на территории Забайкальского края. Контрольную группу составили 100 пациентов аналогичного возраста ($60 \pm 8,3$ лет), национальности и ареала проживания. Содержание цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) определяли при помощи тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), методом ИФА. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови. Для генетических исследований выбирали точковую мутацию TLR2 в позиции 753(Arg>Gln), TLR6 в позиции 249(Ser>Pro), FCGR2A в позиции 166(His>Arg), DEFB1 в позиции 52(G>A) и 20(G>A), TGFb1 в позиции 25(Arg>Pro), EGFR в позиции 2073(A>T), TNF α в позиции 308(G>A) и IL4 в позиции 589(C>T). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводили в термоцикле (модель Pe «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовали стандартные наборы праймеров «Литех-SNP» (Москва). Рентгенологическое (обзорная рентгенография таза) и клиническое исследования выполняли всем пациентам при первичном осмотре. Статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета программ «STATISTICA 6.1[®]» (StatSoft, USA), «Microsoft Office Exell 2010 for Windows 7[®]», «БИОСТАТ». Для сравнения двух несвязанных групп использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [4, 5].

Результаты исследования и их обсуждение. Выявляемость аллелей -589T- гена *IL4*, -166Arg- гена *FCGR2A*, -20A- гена *DEFB1*, -52A- гена *DEFB1* превышает их распределение в здоровой популяции в 3,6, 4,6, 4,4 и 5,3 раза, соответственно. У больных первичным остеоартрозом зарегистрировано более частое носительство генотипов -589T/T гена *IL4*, -166Arg/Arg гена *FCGR2A*, -20A/A и -52A/A гена *DEFB1* в 17, 56, 4,4 и 5,3 раза, соответственно, относительно контроля. При расчете относительного риска (ОР) между группами больных первичным коксартрозом и контролем, обнаружена связь носительства рискованных аллелей и генотипов с развитием данной патологии ($p=10^{-10}$), что, позволяет нам судить о высоком риске развития первичного остеоартроза тазобедренных суставов. При изучении распределения частот аллелей и генотипов генов *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro*, *TNF α -308G>A*, *TGFb1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL4-589C>T* при идиопатическом коксартрозе, нами показано, что выявление генотипов -166Arg/Arg гена *FCGR2A*, -52A/A гена *DEFB1*, -20A/A гена *DEFB1* и -589T/T гена *IL4* позволяет предвидеть возникновение данного заболевания [5].

Вторым этапом мы изучили концентрацию медиаторов воспаления – цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов. Показано, что у пациентов с развитием первичного остеоартроза тазобедренных суставов концентрация цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 превосходила аналогичные значения группы контроля в 12, 13,6, 2,37 и 2,32 раза, соответственно, что соответствует данным литературы и подтверждает их роль в патогенезе деструкции хрящевой ткани суставов и субхондрального слоя кости [12].

Изучая влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов на уровень TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10, отмечено, что при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов отмечено отсутствие влияния полиморфизма гена *DEFB1-52G>A* на концентрацию рассматриваемых цитокинов, тогда как при носительстве полиморфизма гена *IL4-589C>T*, гена *FCGR2A-166His>Arg*, гена *DEFB1-20G>A* выявлено значимое воздействие на их содержание в зависимости от носительства генотипа.

Наличие генотипа -589T/T полиморфизма гена *IL4-589C>T* опосредованно способствует более высокому содержанию TNF- α и IL-1 β при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов. Данный факт закономерен, поскольку показано, что наличие гомозиготного генотипа -589T/T гена *IL4* сопровождается сниженной продукцией цитокина IL-4, что в свою очередь способствует длительному сохранению повышенного содержания провоспалительных цитокинов, и соответственно, прогрессированию воспаления и приводит к деструктивным процессам в тканях [4, 6, 7].

У пациентов с генотипом -166Arg/Arg регистрируется более высокая концентрация таких цитокинов, как TNF- α и IL-1 β (в 1,3 раза) по сравнению с генотипом -166His/Arg и напротив, низкое содержание IL-4 и IL-10 (в 1,3 раза) в сопоставлении с генотипом -166His/His. Таким образом, при

идиопатическом остеоартрозе тазобедренных суставов, наличие генотипа -166Arg/Arg полиморфизма гена *FCGR2A-166His>Arg* опосредованно способствует более высокой концентрации TNF- α , IL-1 β и низкому содержанию интерлейкинов IL-4 и IL-10, что не противоречит данным литературы, поскольку доказано, что FCGR2A (CD32) входит в группу рецепторов для Fc – конца иммуноглобулинов класса G, локализованных на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах, В-лимфоцитах и способствует взаимодействию с иммуноглобулинами и, как следствие, к развитию ответной реакции в виде активации макрофагов, сопровождаемой синтезом цитокинов и других биологически активных молекул. Работ по изучению влияния полиморфизма гена *FCGR2A(His166Arg)* на развитие первичного остеоартроза нами не обнаружено [5].

У пациентов с генотипом -20A/A гена *DEFB1-52G>A* отмечен более высокий уровень TNF- α и IL-1 β - в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с -20G/G и в 1,3 раза по сопоставлению с -20G/A. Данный факт свидетельствует, что присутствие -20A/A содействует в повышенной концентрации TNF- α , IL-1 β при идиопатическом остеоартрозе тазобедренных суставов. Доказано, что полиморфные маркеры гена *DEFB1* связаны со сниженными (неполноценными) реакциями адаптивного иммунитета за счет дефектов в генах, что может приводить к компенсаторным механизмам его регуляции и, как следствие, увеличению концентрации других биологически активных молекул [14].

Таким образом, при первичном коксартрозе наблюдается значимое увеличение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), уменьшение противовоспалительных (IL-4, IL-10) что приводит к нарушению процессов гомеостаза в хрящевой и костной тканях [12].

Учитывая полученные результаты, мы осуществили разделение пациентов в группе с коксартрозом на подгруппу с носительством четырех мутантных гомозигот генов *FCGR2A-166His>Arg*, *IL4-589C>T*, *DEFB1-52G>A* и *DEFB1-20G>A* и подгруппу без носительства сочетания четырех данных генотипов и определили их влияние на концентрацию исследуемых цитокинов.

Отмечено, что в подгруппе у пациентов с идиопатическим остеоартрозом - обладателей мутантных гомозигот генов *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-52G>A* и *DEFB1-20G>A* повышается концентрация провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) в 1,7 и 1,8 раза, соответственно ($p=0,0001$), по сопоставлению с подгруппой пациентов без носительства четырех мутантных гомозигот изучаемых полиморфизмов, что может свидетельствовать о «злокачественном» течении воспалительного процесса в тазобедренных суставах, так как при детальном персонифицированном анализе состава выявленных полиморфизмов в группе с коксартрозами отмечено, что при одновременном носительстве 4 мутантных гомозигот исследуемых полиморфизмов, регистрируется более раннее развитие заболевания (до 40 лет) и его быстрое прогрессирование, в то время как у лиц контрольной группы носительство 2 и более мутантных гомозигот изучаемых SNP генов не выявлено [5]. Учитывая полученные результаты, мы предлагаем модифицированную схему некоторых патогенетических механизмов развития первичного остеоартроза тазобедренных суставов (рис. 1).

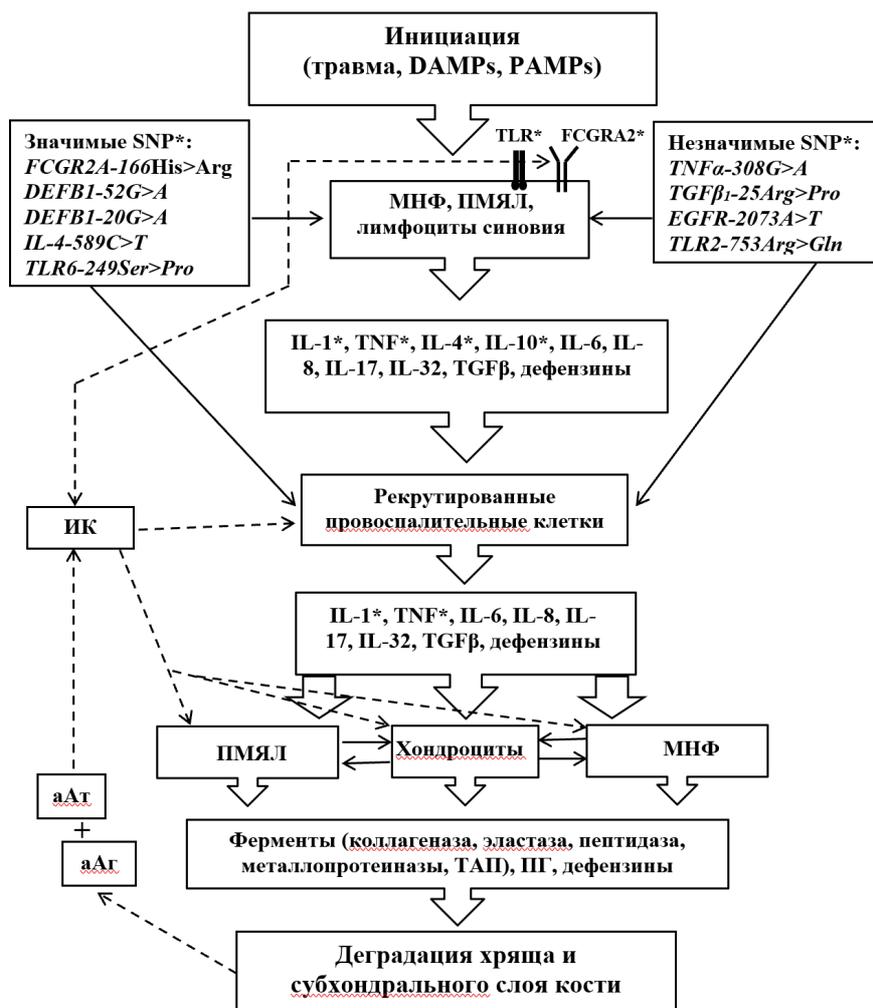


Рис. 1. Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов развития первичного коксартроза. Примечание: * - собственные данные.

Заключение. Определение генотипов и их воздействие на содержание биологически активных молекул содействует пониманию патогенетических механизмов развития первичного остеоартроза тазобедренных суставов, что может способствовать осуществлению персонализированного прогноза и профилактики данного заболевания.

Список литературы

1. Алексеева Л.И. Остеоартрит : эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 // Современная ревматология. – 2019. – № 2. – С. 9–21.
2. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1, Ч. 9. – С. 1970–1976.
3. Забелло Т.В. Структура коксартроза в Забайкальском крае у больных, нуждающихся в первичной артропластике тазобедренного сустава / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Е.В. Намоконов // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2015. – № 3. – С. 30–35. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
4. Мироманов А.М. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита / А.М. Мироманов, О.Б. Мироманова, Н.А. Мироманова. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894 // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 889–894.

5. Персонализированные аспекты развития идиопатического коксартроза / А.М. Мироманов, Т.В. Забелло, В.В. Доржеев [и др.]. – DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-331-335 // Гений ортопедии. – 2017. – № 3. – С. 331–335.
6. Полиморфизм гена ИЛ-4 (С 589Т) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / К.А. Гусев, С.А. Усков, А.М. Мироманов, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 1. – С. 64–68. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
7. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, С.А. Усков [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – № 5.3 (60). – С. 434–440.
8. Самойлов В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза / В.В. Самойлов, А.М. Мироманов, С.И. Самойлова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 2. – С. 119–125. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
9. Evaluation of shared genetic aetiology between osteoarthritis and bone mineral density identifies SMAD3 as a novel osteoarthritis risk locus / S. Hackinger, K. Trajanoska, U. Styrkarsdottir [et al.]. – DOI 10.1093/hmg/ddx285 // Hum. Mol. Genet. – 2017. – Vol. 26, № 19. – P. 3850–3858.
10. Karande S.P. Osteoarthritis : Clinical and Radiological Correlation / S.P. Karande, S. Kini // J. Assoc. Physicians India. – 2018. – Vol. 66, № 7. – P. 37–39.
11. Long-term outcomes of total hip arthroplasty in patients younger than 55 years : a systematic review of the contemporary literature / X.Y. Mei, Y.J. Gong, O. Safir [et al.]. – DOI 10.1503/cjs.013118 // Can. J. Surg. – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 249–258.
12. Mathiessen A. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications / A. Mathiessen, P.G. Conaghan. – DOI 10.1093/rheumatology/ken475 // Arthritis Res. Ther. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 1–9.
13. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis / Z.S. Ai-Aql, A.S. Alagl, D.T. Graves [et al.]. – DOI 10.1177/154405910808700215 // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 107–118.
14. The complexity of selection at the major primate beta-defensin locus / C.A. Semple, A. Maxwell, P. Gautier [et al.] // BMC Evol. Biol. – 2005. – Vol. 5, № 32. – P. 1–14.
15. TGF- β Family Signaling in Mesenchymal Differentiation / I. Grafe, S. Alexander, J.R. Peterson [et al.]. – DOI 10.1101/cshperspect.a022202 // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 1–66.

УДК: 616.12-005.4

Измestьев С.В., Фeфелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Бикбаева М.В.
**НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК S-100 И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Изучалось содержание в сыворотке крови специфического маркера нейродеструкции белка S-100, внимание и кратковременная память у пациентов с ишемической болезнью сердца. Выявлено повышение белка S-100 при остром инфаркте миокарда, как признак имеющейся гибели нервных клеток на фоне острой недостаточности системного кровообращения. Внимание и кратковременная память ухудшаются у пациентов в равной степени при остром инфаркте миокарда и при стабильной стенокардии.

Ключевые слова: нейродеструкция; белок S-100, когнитивные нарушения, ишемическая болезнь сердца

Izmestyev S.V., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Tereshkov P.P., Bikbaeva M.V.

**NEUROSPECIFIC PROTEIN S-100 AND COGNITIVE FUNCTIONS
IN CORONARY ARTERY DISEASE**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Specific marker of neurodestruction – protein S-100 in blood serum, attention and short-term memory were studied in patients with coronary artery disease. Increase of protein S-100, as sign of neurons destruction because of acute systemic perfusion insufficiency, were identified in patients with acute myocardial infarction. Attention and short-term memory become worse in equal degree in patients with acute myocardial infarction and stable stenocardia.

Key words: neurodestruction; protein S-100; cognitive disorders; coronary artery disease

Нейроспецифические белки – молекулы, специфичные для нервных клеток. Белок S-100 – протеин астроцитарной глии, увеличение его концентрации в плазме крови и спинномозговой жидкости является маркером повреждения головного мозга и отражает степень альтерации [2, 3]. Основным фактором повреждения головного мозга является нарушение кровоснабжения при атеросклерозе и тромбозе церебральных сосудов. Известно, что сердечно-сосудистая патология является фактором нарушения когнитивных функций, что, безусловно, связано с деструкцией нервной ткани [1]. Тем самым, представляется актуальным исследовать концентрацию маркеров повреждения мозга в сопоставлении с оценкой когнитивных способностей.

Цель работы. Определить уровень белка S-100 в сыворотке крови и исследовать внимание и кратковременную память у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Обследован 21 человек мужского пола (средний возраст 60,1±9,8 лет) с диагнозами: ИБС: стабильная стенокардия III ФК, НК II А, III ФК (10 человек); ИБС: Q-инфаркт миокарда, острая стадия (11 человек). Контрольная группа – 10 человек мужского пола без выявленной сердечно-сосудистой патологии, сопоставимые по возрасту с обследованными пациентами. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения и другой церебральной патологии, операция коронарного шунтирования (концентрация белка S-100 значительно повышается в крови у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения).

У исследованных лиц, после получения добровольного информированного согласия, забирали сыворотку крови натошак системой Vacutainer. Уровень белка S-100 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Изучение концентрации внимания проводилось с помощью теста Мюнстерберга: участники получали бланки с напечатанными без пробелов буквами, среди которых есть слова, испытуемым необходимо найти слова и подчеркнуть. Оценивалось время выполнения и точность по формуле: коэффициент $A=B+T$, где $B=(c-m)/(c+n)$; c – количество найденных слов; m – количество оши-

бочно выделенных слов; n – количество пропущенных слов; T – поправка на время. Кратковременную память оценивали методикой десяти слов: участники получали бланки, с рядом не связанных по смыслу слов, которые необходимо запомнить за 45 секунд, после чего оценивалась точность их воспроизведения в процентах. Статистическую обработку проводили в программе Statistica, с использованием критерия Манна-Уитни, значимыми считали различия при $p < 0,05$, результаты выражали через медиану и 25-й, 75-й процентиля.

Результаты представлены в таблице.

Таблица

Маркер нейродеструкции белок S-100
и показатели когнитивных нарушений (Me (25-й; 75-й))

Группа	Белок S-100 (нг/л)	Коэффициент А точности внимания	Время выполнения теста на внимание (сек)	Кратковременная память (количество воспроизведенных слов в %)
Контрольная (n=10)	53,8 (46,5; 65,5)	0,95 (0,71; 1)	127 (107; 150)	90 (80; 90)
ИБС: стабильная стенокардия (n=10)	61,9 (30,8; 85,6)	1,95* (1,67; 2,09)	131,5 (107; 165)	70* (60; 80)
ИБС: Q-инфаркт миокарда, острая стадия (n=11)	122,8* # (93,2; 150,4)	2,02* (1,44; 2,5)	180 (125; 195)	60* (40; 60)

Примечание: символом * отмечены различия при $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контроле; символом # различия значимы в сравнении с показателями при стабильной стенокардии.

Заключение. Мы получили значимое повышение концентрации нейромаркера S-100 у пациентов с острым инфарктом миокарда в сравнении с контролем и стабильной стенокардией. Данные свидетельствуют о более выраженном повреждении головного мозга на фоне острой недостаточности кровообращения при инфаркте, нежели при хронической циркуляторной гипоксии при стабильной стенокардии. Увеличение коэффициента А говорит об ухудшении внимания как при хронической, так и при острой недостаточности кровообращения по сравнению с контролем. При этом время, затраченное на тест оценки внимания, значимо не увеличивалось. Кратковременная память ухудшается в равной степени как при стабильной стенокардии, так и при остром инфаркте миокарда по сравнению с показателем в контрольной группе.

Список литературы

1. Морозова Т.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / Т.Е. Морозова, С.М. Рыкова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 9. – С. 85–89.
2. Уровень белка S-100B и аутоантител к нему в сыворотке крови и ликворе при алкогольном делирии / Н.Н. Цыбиков, Н.В. Говорин, Е.А. Цыбикова, А.С. Березкин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1 (48). – С. 71–73.
3. Специфические маркеры повреждения мозга (белок S-100 и нейроспецифическая енолаза) при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю.Г. Шанько, Н.И. Нечипуренко, А.Н. Наледько [и др.] // Экстренная медицина. – 2013. – № 1 (5). – С. 40–49.

УДК:616.12-005.4:615.272

Изместьев С.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Алексеева А.Ю., Янечек В.С., Лашук А.В.
ГОМОЦИСТЕИН И АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Изучалось содержание общего гомоцистеина, антиоксидантов: глутатиона, церулоплазмينا в сыворотке крови при ИБС: стабильной, прогрессирующей стенокардии и остром инфаркте миокарда. Показано возрастание уровня гомоцистеина в сочетании с уменьшением антиоксидантов по мере прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; гомоцистеин; антиоксиданты; белки острой фазы

Izmestyev S.V., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Alekseeva A.Y., Yanechek V.S., Lashuk A.V.
HOMOCYSTEINE AND ANTIOXIDANTS IN CORONARY ARTERY DISEASE
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Total homocysteine level, antioxidants: glutathione and ceruloplasmin in blood serum were studied in patients with coronary artery disease: stable, progressive stenocardia and acute myocardial infarction. Increase of total homocysteine level in combination with decrease of antioxidants level were identified during a development of heaviness of coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease; homocysteine; antioxidants; acute phase proteins

По последним данным, ИБС сохраняет лидирующие позиции среди причин смертности. В экономически развитых странах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает 50%. В России в настоящее время более высокая частота указанных заболеваний, чем в Европе, и значительно ниже продолжительность жизни [8]. В связи с этим не уменьшается интерес к патогенезу атеросклероза и последующего тромбоза сосудов. Известно, что в механизмах развития атеросклероза имеет место активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и перекисное повреждение клеток эндотелия и интимы артерий [10, 11], а также окисление атерогенных липопротеинов [5, 6]. В результате ПОЛ из фосфолипидов происходит образование гидроперекиси – тромбоксана, являющегося проагрегантном и вазоконстриктором. Причем свободные радикалы сдвигают баланс метаболитов арахидоновой кислоты простаглицлин/тромбоксан A₂ в сторону образования тромбоксана [12], что увеличивает агрегацию тромбоцитов и повышает сосудистый тонус. Данные процессы находятся под контролем единой гуморальной системы защиты организма, к которой относятся, в частности антиоксиданты [4]. Антиоксиданты наоборот сдвигают равновесие простаглицлин/тромбоксан A₂ в пользу синтеза простаглицлина, обладающего дезагрегантным и сосудорасширяющим свойством [9].

Одним из инициаторов тромбообразования [7] и окислительного стресса в организме является гомоцистеин и его метаболит гомоцистеиновая кислота [1, 2, 3]. Исходя из сказанного, представляется актуальным сопоставление содержания гомоцистеина и ряда антиоксидантов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы. Определить уровень общего гомоцистеина, глутатиона и церулоплазмينا в сыворотке крови больных ИБС.

Материалы и методы исследования. Нами обследовано 32 человека мужского пола (средний возраст 61,2±9,7 лет), находившихся на лечении в отделении кардиологии ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» города Чита с диагнозами: ИБС: стабильная стенокардия III ФК, НК II А, III ФК (10 человек); ИБС: прогрессирующая стенокардия, НК II А, III ФК (12 человек); ИБС: Q-инфаркт миокарда, острая стадия (10 человек). В контрольную группу вошли 10 человек мужского пола, сопоставимых по возрасту с обследованными пациентами.

У исследованных лиц, после получения добровольного информированного согласия, осуществляли забор сыворотки крови натощак системой Vacutainer. Уровень общего гомоцистеина и глю-

татиона исследовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по методу Дутова А.А. (2010 г.). Содержание глутатиона выражали как соотношение его концентрации в нг к количеству общего белка в г/л. Содержание общего белка в сыворотке крови определяли проведением биуретовой реакции («Human», Германия) с фотометрической детекцией окраски раствора. Концентрацию церулоплазмينا определяли турбидиметрическим методом с фотометрической детекцией с использованием антител к церулоплазмину человека («Sentinel», Италия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica, с использованием критерия Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Уровень гомоцистеина, глутатиона и церулоплазмينا в сыворотке крови (Ме (25-й; 75-й))

Группа	Гомоцистеин (мкг/мл)	Глутатион (нг/г белка)	Церулоплазмин (мг/дл)
Контроль (n=10)	0,641 (0,496; 0,935)	10,85 (6,3; 17,35)	13,99 (10,56; 16,98)
ИБС: стабильная стенокардия (n=10)	0,808 (0,686; 1,063)	6,5 (5,8; 8,6)	0,486* (0,171; 1,352)
ИБС: прогрессирующая стенокардия (n=12)	1,094* (0,955; 1,46)	5,3* (3,5; 8,6)	1,037* (0,249; 24,38)
ИБС: Q-инфаркт миокарда, острая стадия (n=10)	1,517* [#] (1,086; 1,793)	3,2* [#] (1,8; 4,5)	19,03 (1,076; 35,63)

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы, [#] $p < 0,05$ в сравнении с показателями при ИБС: стабильной стенокардии.

Таким образом, выявлено повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови лиц с прогрессирующей стенокардией и, в особенности, с инфарктом миокарда, что соответствует развитию окислительного стресса и атеросклероза у этих пациентов. Содержание глутатиона при прогрессирующей стенокардии и инфаркте миокарда, напротив, ниже, чем в контроле. Причем снижение уровня глутатиона соответствует мере прогрессирования ИБС, что можно объяснить нарастанием процессов ПОЛ и истощением антиоксидантных систем. Концентрация церулоплазмينا оказалась значимо меньше у больных стабильной стенокардией, чем у здоровых, что также соответствует расходу антиоксидантов при усиленном радикалообразовании. У лиц с острым инфарктом миокарда показатель содержания церулоплазмينا сопоставим с таковым в контроле, что, возможно, связано с развитием воспалительного процесса на фоне некроза миокарда и возрастанием уровня этого вещества, как белка острой фазы с одной стороны и, в то же время, потреблением его как антиоксиданта при усилении ПОЛ.

Вывод. У пациентов с ИБС на фоне возрастания уровня гомоцистеина наблюдается уменьшение концентрации глутатиона и церулоплазмينا, что отражает неблагоприятное для организма снижение антиоксидантной защиты в сочетании с окислительным стрессом при атеросклерозе и является одним из механизмов повышения агрегации тромбоцитов и риска тромбообразования.

Список литературы

1. Белая О.Л. Изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца / О.Л. Белая, Н.В. Федорова // Клиническая медицина. – 2005. – № 11. – С. 30–33.
2. Болдырев А.А. Гомоцистеиновая кислота вызывает окислительный стресс лимфоцитов, усиливая токсический эффект NMDA // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 7. – С. 39–42.
3. Брюшкова Е.А. Влияние гомоцистеина на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами крыс : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Брюшкова Екатерина Александровна. – Москва, 2012. – 24 с.

4. Кузник Б.И. Единая гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2004. – № 4. – С.13–19.
5. Влияние курения и артериальной гипертензии на содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.В. Фефелова, М.В. Максименя, П.П. Терешков, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 154–158.
6. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е.В. Фефелова, Б.С. Хышиктуев, М.В. Максименя [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6–8.
7. Цыбиков Н.Н. Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 4 (32). – С. 9–13.
8. Атеросклероз: гипотезы и теории / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская, Н.Н. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 3. – С. 6–16.
9. Feher J. Free Radical Reactions in Medicine / J. Feher, G. Csomos, A. Vereckei. – Berlin : Springer, 1987. – 199 p.
10. Nicholls S.J. Myeloperoxidase, modified lipoproteins and atherogenesis / S.J. Nicholls, S.L. Hazen // J Lip Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 346–351.
11. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidasemediated loss of function / D.Q. Peng, G. Brubaker, Z. Wu [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 2063–2070.
12. Physiological Aspects of Free-Radical Reactions / I. Yamazaki, M. Tamura, R. Nakajima, M. Nakamura // Environmental Hlth Perspectives. – 1985. – Vol. 64. – P. 331–342.

УДК 577.334 : 612.06

Караваева Т.М., Максименя М.В., Шайхеева М.Э.

**ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ
В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ – НОВЫЕ АСПЕКТЫ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная академия, Чита, Россия

Резюме. Представлен анализ научных данных, относящихся к теме: «Перекисное окисление веществ–антиоксиданты». Активные формы кислорода и свободные радикалы играют фундаментальную физиологическую роль в жизнедеятельности организма. Дисбаланс в системе «Перекисное окисление веществ–антиоксиданты» может служить как фоном, так и первопричиной ряда заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, репродуктивной систем и других. Однако, изменение активности свободнорадикальных процессов носит неоднотипный характер при различных патологиях, что требует индивидуального диагностического, профилактического, терапевтического подхода, в частности относительно применения антиоксидантов.

Ключевые слова: перекисное окисление, оксидативный стресс, активные формы кислорода, свободные радикалы, антиоксиданты

Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Shaykheeva M.E.

PROCESSES OF PEROXIDATION IN HEALTH AND DISEASE – NEW ASPECTS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. We analyzed scientific data related to the topic: "Peroxidation of substances-antioxidants". Reactive oxygen species and free radicals play a fundamental physiological role in the life. An imbalance in the system "Peroxidation of substances-antioxidants" can serve as both a background and a root cause of a number of diseases of the gastrointestinal tract, respiratory, cardiovascular, nervous, reproductive systems and others. However, the the activity of peroxide processes changes in different ways in various pathologies, which requires an individual diagnostic, preventive, and therapeutic approach, in particular regarding the use of antioxidants.

Key words: peroxidation, oxidative stress, reactive oxygen species, free radicals, antioxidants

В течение многих лет ученые изучают процессы перекисного окисления веществ, в том числе и в области медицины, накоплен большой материал, позволивший расширить методы диагностики, профилактики, лечения ряда патологий, но с каждым научным открытием появляются новые вопросы, побуждающие на дальнейшие исследования.

Долгие годы парадигма перекисного окисления органических соединений представлялась как совокупность химических реакций, приводящих к разрушению молекул с образованием новых радикалов, повреждающих клетки, ткани, что сопровождается течением ряда заболеваний и носит неспецифический характер. Такой взгляд на данный процесс подразумевает коррекцию и профилактику патологических состояний с помощью применения антиоксидантов, что глубоко внедрилось в медицинскую практику. Но всё ли так просто? Окислительный стресс – это физиологическое состояние или патологическое? Если патологическое – это следствие и фон болезни или может являться первопричиной? Всегда ли эффективно и безопасно введение в организм фармацевтических препаратов с антиоксидантными свойствами? Вопросов много, вероятно, поэтому система «Перекисное окисление веществ–антиоксиданты» и в настоящее время вызывает интерес у исследователей всего мира.

Часть учёных считает, что окислительный взрыв в биологическом мире произошел в период между 2,4 и 2,1 млрд лет назад, когда в атмосфере появились высокие концентрации O_2 в качестве метаболита кислородного фотосинтеза цианобактерий, что является прорывом для жизни на Земле [16]. Несмотря на множество концепций относительно эволюции на нашей планете, нельзя отрицать тот факт, что реакции перекисного окисления являются не только участниками генетических преоб-

разований, но и обязательными звеньями многих физиологических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность организма.

Перекисное окисление представляет собой каскад реакций, в ходе которых происходит гомолитический разрыв химических связей с образованием новых свободных радикалов, что носит цепной характер. Преобладающая доля прооксидантов в организме человека приходится на активные формы кислорода (АФК): супероксид-анион радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал (OH^{\cdot}), пероксид водорода (H_2O_2) и пероксильный радикал (ROO^{\cdot}), озон, синглетный кислород, пероксинитрит ($ONOO^{\cdot}$). Казалось бы, генерация АФК – это случайный неизбежный процесс, возникающий вследствие влияния экзогенных факторов (ультрафиолетового или ионизирующего излучения, металлов с переменной валентностью – доноров электронов, например свободного железа), от которых организм вынужден защищаться, но результаты исследований свидетельствуют о том, что клетки сами содержат набор ферментативных систем, образующих эти вещества. Основным местом продукции свободных радикалов являются митохондрии, где локализуется электронно-транспортная цепь, причем 2-5% поступающего кислорода переходит в активную форму, так как с I и III комплексов происходит постоянная «утечка» электронов на O_2 . Помимо митохондрий, большой вклад в общий фонд АФК вносит работа цитохром Р-450-зависимых оксигеназ, никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат оксидазы, ферментов цикла трикарбоновых кислот (сукцинатдегидрогеназы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы), NO-синтазы [16, 3]. Все эти данные наводят на мысль о важнейшем биологическом значении процессов перекисного окисления в живом организме.

Установлено, что кислородные радикалы могут замещать действие некоторых гормонов и медиаторов, вместе с тем принимают участие в стероидогенезе, передаче сигнала биологически активных веществ, регулируя активность гуанилатциклазы рецепторных систем. Одной из наиболее распространенных сигнальных молекул является оксид азота (NO), образующийся из L-аргинина под действием NO-синтазы. Данная молекула является нейромедиатором, фактором врожденного иммунного ответа, вазодилататором, дезагрегантом тромбоцитов [11].

Радикальные частицы являются самостоятельными факторами транскрипции генов, регуляторами жизненного цикла клеток: с одной стороны они запускают апоптоз, активируя систему каспаз, индуцируя пути KEAP1-NRF2 и ATM-CHEK2-p53 [20], стимулируя высвобождение фактора некроза опухолей (TNF- α), с другой – провоцируют пролиферацию, дифференцировку, стимулируя секрецию факторов роста, в том числе макрофагального колониестимулирующего фактора, тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), фактора роста фибробластов (bFGF), эндотелиального фактора роста сосудов [17], таким образом, АФК обеспечивает своевременную гибель стареющих клеток, репарацию тканей, участвуют в репродуктивных процессах, таких как созревание ооцита, оплодотворение, инвазия трофобласта, эмбриональное развитие [4]. Также свободные радикалы регулируют состояние актинового цитоскелета, межклеточных контактов, ремоделирование внеклеточного матрикса, миграцию фибробластов, макрофагов, рекрутирование тромбоцитов [15, 17].

Высокие уровни $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 генерируются нейтрофилами и макрофагами, результатом чего является «окислительный взрыв» - основной механизм уничтожения бактерий и других чужеродных агентов.

Абсолютная ценность биологических эффектов, опосредованных перекисным окислением веществ, подтверждается тем фактом, что низкая активность данного процесса приводит к различным патологическим состояниям и смерти животного. Так в эксперименте на мышах было показано, что в условиях угнетения экспрессии гена-(Nox), кодирующего NADPH-оксидазу, или при избыточной экспрессии ферментов-антиоксидантов нарушаются ангиогенез, ремоделирование, репарация тканей [17].

Система, сдерживающая избыточную интенсивность свободнорадикального окисления, именуется антиоксидантной. Большая часть экзогенных антиоксидантов приходится на вещества, которые проявляют свойства «ловушек» радикалов, к ним относятся многие гидро- и липовитамины [1]. Эндогенные антиоксиданты представлены преимущественно ферментами: супероксиддисмутаза,

глутатионпероксидаза, каталаза, глутатионредуктаза, металло-связывающие белки. Вопреки распространенному мнению, накопленные научные данные свидетельствуют о более весомой роли антиоксидантных энзимов, синтезируемых в клетках, над пищевыми [16]. Смещение баланса в системе «перекисное окисление-антирадикальная защита» в сторону прооксидантов, приводящее к видоизменениям или разрушениям молекулярных (липидных, углеводных, нуклеотидных, аминокислотных, белковых), клеточных, тканевых структур организма, нарушениям их функций, сопровождается рядом патологических состояний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, анемии, онкологические, инфекционные, нейродегенеративные заболевания (болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, боковой амиотрофический склероз), алкогольный делирий, бесплодие, невынашивание беременности, эклампсия и другие [18, 19], большой вклад в получение этих научных данных внесли сотрудники Читинской государственной академии [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12]. Многочисленность этих патологий заставляет рассматривать окислительный стресс, как неспецифический фон болезней, отягощающий их течение, однако результаты исследований, демонстрирующие сложность, многогранность про- и антиоксидантных механизмов подсказывают, что их поломка может не только сопровождать болезнь, но и явиться патогенетической первопричиной, вероятно, поиск новых ферментов, участвующих в схеме «перекисное окисление веществ-антиоксиданты», изучение их структуры, регуляции их активности, поиск соответствующих генетических полиморфизмов могут дать ответы на эти вопросы.

Ввиду того, что результаты исследований разных патологических состояний в большинстве случаев свидетельствуют о повышенной активности свободнорадикального окисления, становится обусловленным применение антиоксидантов с терапевтической целью. Но во всех ли клинических случаях предварительно проводится оценка состояния системы «перекисное окисление-антиоксиданты» и есть ли в этом необходимость?

Интересные данные описаны в статье Purohit V и соавторы [19]: процесс онкогенеза сопровождается повышением активности антиоксидантных механизмов, одним из которых является повышение уровня Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), что позволяет раковым клеткам защищаться от разрушительного действия активных форм кислорода. Также ученые констатируют факты о росте количества научных данных, демонстрирующих повышение интенсивности роста опухоли и метастазирования при использовании антиоксидантов. В работе описано использование индукторов перекисного окисления в противоопухолевой терапии, показано, что витамин С (аскорбат в восстановленной форме) проявляет проокислительные свойства и избирательно убивает раковые клетки с помощью мутаций пути KRAS АФК-зависимым образом, в то время как классически считается, что аскорбат является антиоксидантом, а прооксидантом работает в виде дегидроаскорбиновой кислоты (ДНА). Установлено, что витамин С вызывает отделение онкогенного KRAS от плазматической мембраны, что приводит к изменению передачи сигналов MEK-ERK и угнетению фосфорилирования пируваткиназы M2 (PKM2) в клетках рака толстой кишки с нарушением взаимодействия последней с β -катенином и TCF/LEF, со снижением экспрессии Мус, данные эффекты связывают с ингибированием роста опухоли. Полученные данные свидетельствуют о том, что механизмы действия веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, изучены не в полной мере, и их терапевтическая активность обусловлена множеством аспектов, в том числе и особенностями патологического процесса, например, типом и стадией опухолевого процесса. Так, в эксперименте повышение уровня восстановленной формы глутатиона (GSH) дало положительные результаты только до канцерогенеза, в случаях развившихся опухолей молочной железы у мышей избыток GSH и тиоредоксина (TXN) сопровождался формированием резистентности к лечению. Существуют также различия окислительно-восстановительных процессов, протекающих в клетках, которые находятся внутри опухоли и в клетках, находящихся в кровообращении, участвующих в метастатической колонизации, более того учёными было выяснено, что ингибирование тиоредоксиновой системы подавляет рост гепатоцеллюлярной карциномы.

В научной литературе также встречаются данные, свидетельствующие о том, что не любая патология сопровождается повышением активности перекисного окисления веществ: у большинства детей (52–71%), страдающих целиакией, перекисное окисление липидов протекает на низком уровне,

при этом выявляется отчетливая тенденция к более выраженному угнетению данного процесса при атипичном варианте болезни и при отходе от безглютеновой диеты, доказано, что низкая интенсивность ПОЛ отрицательным образом сказывается на процессах регенерации эпителия интестинальной слизистой [13]; у пациентов с локальным псориазом, как в прогрессирующей стадии, так и при ремиссии количество диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой и изопропаноловой фазах снижается как в пораженной, так и в неповрежденной коже [14].

Представленный нами анализ научных данных, относящихся к столь «горячей» теме: «Перекисное окисление веществ–антиоксиданты», привел нас к выводам, в определенной степени противоречащим доминирующим в настоящее время подходам к решению медицинских проблем. Мы убеждены, что активные формы кислорода и свободные радикалы играют фундаментальную биоэнергетическую роль в становлении и осуществлении жизнедеятельности организма. Сама система «Перекисное окисление веществ–антиоксиданты» представляет собой очень тонкий, сложноорганизованный механизм, зависящий от ряда экзогенных и эндогенных факторов, повреждение которого может быть как фоном, так и первопричиной ряда патологических состояний. Однако, изменение активности свободнорадикальных процессов носит не однотипный характер при различных заболеваниях, что требует индивидуального диагностического, профилактического, терапевтического подхода, в частности, относительно применения антиоксидантов.

Список литературы

1. Гигиеническое значение основных пищевых веществ : учебное пособие / Л.А. Михайлова, Н.В. Соловьева, Е.А. Бондаревич [и др.]. – Чита, 2018. – 142 с.
2. Гончарова Е.В. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа и селена / Е.В. Гончарова, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 2. – С. 64–68. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2014/2/12.pdf> (дата обращения: 20.06.2020).
3. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография / Ю.И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.
4. Ефименко О.А. Окислительный стресс и репродуктивное здоровье / О.А. Ефименко, А.М. Юзько, Н.В. Яроцкая. – DOI <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.66-72> // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 41. – С. 66–72.
5. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии / М.О. Иванов, М.В. Максименя, Т.М. Караваева [и др.]. – DOI 10.17116/otorino20198403141 // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 3. – С. 41–45.
6. Некоторые особенности антиоксидантного и цитокинового статусов у лиц с различным уровнем витамина D в крови / М.В. Максименя, Т.М. Караваева, А.С. Пугнева, Е.Е. Пасынков // Экология. Здоровье. Спорт : материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Чита, 2019. – С. 126–129.
7. Определение некоторых показателей иммунитета и липопероксидации в ротовой жидкости у лиц с низким уровнем витамина D / Т.М. Караваева, Е.В. Фелелова, М.В. Максименя [и др.]. – DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-12-753-757 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 12. – С. 753–757.
8. Особенности изменений в системе "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" при гриппе А H1N1 / Б.С. Хышиктуев, Л.П. Никитина, Н.В. Соловьева [и др.] // Итоги эпидемии гриппа А H1N1 : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чита, 2010. – С. 137–140.
9. Плотникова О.К. Изменение антиоксидантной активности сыворотки крови при раке молочной железы при употреблении пищевых продуктов с высоким содержанием полифенолов-флавоноидов / О.К. Плотникова, Т.М. Караваева // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с меж-

- дународным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2013. – С. 55.
10. Показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Гольгина, Т.М. Караваева, М.В. Максименя. – DOI 10.25557/1682-8313.2019.06. 66-72 // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 66–72.
 11. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) / Е.В. Андронов, В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3 (17). – С. 39–44.
 12. Соловьева Н.В. Липидный спектр и система "Перекисное окисление липидов – антирадикальная защита" конденсата выдыхаемого воздуха и крови у детей с острой респираторной вирусной инфекцией / Н.В. Соловьева, Н.С. Кузнецова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2015. – № 4. – С. 82–86. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/16.pdf> (дата обращения: 20.06.2020).
 13. Успенская И.Д. Значение перекисного окисления липидов в течении целиакии у детей // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 78–79.
 14. Хышиктуев Б.С. Изменения перекисного окисления липидов при псориазе / Б.С. Хышиктуев, Е.В. Фалько // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 7. – С. 12–14.
 15. Inhibition of Carbonyl Reductase 1 Enhances Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma through β -catenin-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition / M. Yun, A.J. Choi, S.R. Woo [et al]. – DOI 10.7150/jca.34303 // J. Cancer. – 2020. – Vol. 11(3). – P. 533–541.
 16. Interplay between microRNAs and oxidative stress in ovarian conditions with a focus on ovarian cancer and endometriosis / J. Mari-Alexandre, A.P. Carcelén, C. Agababyan [et al]. – DOI 10.3390/ijms20215322 // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20 (21). – P. pii: E5322.
 17. Kunkemoeller B. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition / B. Kunkemoeller, T.R. Kyriakides. – DOI 10.1089/ars.2017.7263 // Antioxid Redox Signal. – 2017. – Vol. 27 (12). – P. 823–838.
 18. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases / A. Singh, R. Kukreti, L. Saso, S. Kukreti. – DOI 10.3390/molecules24081583 // Molecules. – 2019. – Vol. 24 (8). – P. pii: E1583.
 19. Purohit V. Metabolic regulation of redox balance in cancer / V. Purohit, D.M. Simeone, C.A. Lyssiotis. – DOI 10.3390/cancers11070955 // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11 (7). – P. pii: E955.
 20. Sporadic activation of an oxidative stress-dependent NRF2-p53 signaling network in breast epithelial spheroids and premalignancies / E.J. Pereira, J.S. Burns, C.Y. Lee [et al]. – DOI 10.1126/scisignal.aba4200 // Sci Signal. – 2020. – Vol. 13 (627). – P. pii: eaba4200.

УДК 615.326 : 544.2

Караваяева Т.М., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Лунева О.И., Лякун А.С.

РОЛЬ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Резюме. В последнее десятилетие внимание ученых привлекают вопросы взаимоотношений организма человека с миром микроорганизмов. Весомый вклад в регуляцию жизнедеятельности макроорганизма вносят метаболиты микрофлоры, значительная доля которых приходится на летучие жирные кислоты (ЛЖК). Данные соединения контролируют ряд процессов, в том числе митохондриальную активность, жизненный цикл клеток, действие других медиаторов, что реализуется в модуляции состояния барьерных тканей (эпителий, эпидермис), работы иммунной, нервной и других систем. Дисбаланс в спектре ЛЖК может, с одной стороны, свидетельствовать о нарушении состава флоры, а с другой – являться звеном патогенеза ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных, гиперпролиферативных, патологий органов желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем и других.

Ключевые слова: летучие жирные кислоты, жирные кислоты с короткой углеводородной цепью, микрофлора, метаболизм

Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Fefelova E.V., Luneva O.I., Lyakun A.S.

ROLE OF VOLATILE FATTY ACIDS IN NORM AND PATHOLOGY

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. In the last decade, the attention of scientists has been attracted by the relationship between the human body and the world of microorganisms. A significant contribution to the regulation of the vital activity of the macroorganism is made by microflora metabolites, a significant proportion of which are volatile fatty acids (VFAs). These compounds control a number of processes, including mitochondrial activity, the life cycle of cells, the action of other mediators, which is implemented in modulation of the state of barrier tissues (epithelium, epidermis), the work of the immune, nervous and other systems. An imbalance in the spectrum of VFA can, on the one hand, indicate a violation of the composition of the flora, and on the other hand, can be a link in the pathogenesis of a number of diseases, including autoimmune, hyperproliferative, pathologies of the gastrointestinal tract, respiratory, cardiovascular, nervous systems and others .

Key words: volatile fatty acids, short certain fatty acids, microflora, metabolism

Летучие жирные кислоты – это насыщенные органические кислоты с основной цепью от одного до восьми атомов углерода («short certain fatty acids» (SCFA)), которые могут локально достигать миллимолярных концентраций. Эти вещества синтезируются микробиотой *de novo*, часть из них (ацетат, пропионат, бутират, валерат, капроат) являются метаболитами клеток организма человека.

Субстратами для микробной продукции SCFA являются, главным образом, пищевые волокна, содержащие клетчатку и другие неперевариваемые полисахариды, а также белки или пептиды [6, 17].

Учеными установлена видовая специфичность образования отдельных представителей спектра этих веществ. Так, например, ацетат в основном вырабатывается видами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, пропионат – *Phascolarctobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Dialister* spp., *Veillonella* spp., *Salmonella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus obeum*, *Megasphaera elsdenii*, *Coprococcus catus*, бутират – *Roseburia* spp, *Clostridium leptum*, *Eubacterium hallii*, *Coprococcus eutactus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectal*, *Anaerostipes saccae* [17], что служит основой для разработки «метаболических паспортов» отдельных представителей флоры с целью экспресс-анализа состава микробиоты организма человека, что имеет важнейшее значение не только в рамках диагностики и профилактики различных патологий, но и в лечении, одним из аспектов чего является раннее назначение адекватной

антибактериальной терапии. Результаты ряда исследований демонстрируют рост концентрации летучих жирных кислот при тяжелых инфекционных заболеваниях [1, 2, 3] и даже в экспирате курящих лиц, дыхательные пути которых часто заселяются патогенной флорой [6].

Летучие жирные кислоты, образуемые в различных биотопах организма человека, снижают рН в толстой кишке, что влияет на состав микробиоты, в том числе у рН-чувствительных патогенных бактерий, например, угнетают рост *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Clostridia* *Borrelia burgdorferi* [17].

Будучи гидрофильными соединениями, они легко диффундируют в кровоток, транспортируются ко всем тканям макроорганизма, где также оказывают свой физиологический эффект.

Являясь представителями жирных кислот, они вступают в процессы катаболизма, становясь энергоисточниками, но при этом являются метаболитами анаболизма других соединений [4, 17]. Установлено, что добавление ацетата улучшает сердечно-сосудистую функцию [17], бутират подавляет активацию тромбоцитов [14], что предотвращает развитие сердечно-сосудистых патологий, кроме того, SCFA повышает уровень tPA, тем самым увеличивая превращение плазминогена в плазмин, расщепляющего фибрин [18].

Проникая в ядра клеток, летучие жирные кислоты изменяют матричную активность ДНК путем ингибирования деацетилаз гистонов, что приводит к гиперацетилированию данных белков, «оголению» транскриптонов, с последующим облегчением работы факторов транскрипции – как активаторов, так и репрессоров. Выводя клетки из жизненного цикла на стадиях G1, G2, M, супрессируя экспрессию генов деления (*cdk 1*, *E2F1*), рецепторов к факторам роста, в частности, к EGF, запуская запрограммированную смерть различных клеточных линий через систему каспаз, p21, CB1, Вах и угнетая презентацию антиапоптозных белков (*Bcl-2*, *Bcl-XL*), эти вещества проявляют антипролиферативный, проапоптотический эффекты, возможно, поэтому регистрируется низкий уровень SCFA в биологических средах при гиперпролиферативных патологиях, таких как псориаз, опухолевые заболевания [5, 7, 8, 13, 16].

«Мишенью» для жирных кислот с короткой углеводородной цепью также являются митохондрии, где эти соединения вступают в процессы биологического окисления, поддерживая энергетический статус клеток, регулируют биосинтез митохондриальных азотсодержащих полимеров (нуклеотидов, пептидов), активируют мелатонергический путь. Таким образом, нарушение флоры, сдвиги в жирнокислотном спектре, являются объектом научных исследований при всех патологиях, сцепленных с дисфункцией данных органоидов, в том числе при рассеянном склерозе и других неврологических расстройствах [10, 11].

Летучие жирные кислоты выполняют сигнальную функцию, активируя G-протеин связанные рецепторы (GPR), среди которых основными являются GPR41, GPR43, также именуемые «рецепторы свободных жирных кислот»: *free fatty acid receptor 3 (FFAR3)* и (*free fatty acid receptor 2 (FFAR2)*) соответственно. Эти рецепторы экспрессируются эпителиальными, миелоидными, эндотелиальными клетками, адипоцитами и другими. Передача сигнала от GPR41, GPR43 в L-клетках подвздошной и толстой кишки реализуется в секретию глюкагоноподобного пептида-1 (*Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*), пептида YY (*PYY*), таким образом, SCFA, модулируют чувство насыщения, аппетит и массу тела. Эти данные послужили основой для клинического исследования, в котором было подтверждено снижение накопления жировой ткани у пациентов, получавших терапию пропионовой кислотой в течение 24 недель. Кроме того, SCFA, индуцируя секрецию GLP-1 L-клетками, стимулируют выработку инсулина, что может быть использовано в терапии сахарного диабета [15, 17].

Путем активации GPRs, ингибирования деацетилаз гистонов в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, T-клетках, эозинофилах, нейтрофилах SCFA снижают продукцию провоспалительных цитокинов (*IFN-γ*, *TNF-α*, *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*), хемокинов (*CCL3*, *CCL4*, *CCL5*, *CXCL9*, *CXCL10* и *CXCL11*), угнетают экспрессию рецепторов хемоаттрактантов, стимулируют дифференцировку Tregs и их возвращение в ткани, инициируют апоптоз иммунных клеток, экспрессию *IL10* [4, 7, 12, 17]. Таким образом, влияние летучих жирных кислот на иммунную систему суммируется в иммуносупрессивном эффекте, что легло в основу научных исследований по изучению сдвигов в

спектре данных соединений при некоторых патологиях с аутоиммунной составляющей, таких как псориаз [4, 5, 7, 8], болезнь Крона [9], рассеянный склероз [11 12,], результаты которых свидетельствуют о снижении уровня SCFA в биологических объектах (сыворотка крови, ткани) данных пациентов.

В последние годы изучается возможность терапевтического применения летучих жирных кислот при различных заболеваниях, однако данные некоторых ученых свидетельствуют о неоднозначном действии этих биологически активных веществ, так показано, они могут индуцировать CD4+ эффекторные Т-клетки, передача сигнала через GP может приводить и к усилению острых воспалительных реакций, что может быть обусловлено гетерогенностью спектра самих SCFA и рецепторов к ним, а также их дозозависимым эффектом [4, 12].

Ввиду вышеизложенного можно сделать заключение, что летучие жирные кислоты являются обязательными выжнейшими участниками жизнедеятельности клеток и организма в целом, а дисбаланс в их спектре является звеном патогенеза ряда патологий, в том числе тяжелых, хронических, трудно поддающихся терапии и приводящих к смерти человека. Полученные научные результаты создают почву для настоящих и дальнейших научных исследований по использованию SCFA в диагностических, лечебных, профилактических целях. Несмотря на изученность проблемы, остается множество вопросов относительно состава данного класса соединений (в природе существуют изомерные формы), касаясь биологической роли отдельных представителей, их афинности к рецепторам, строения, особенностей передачи сигнала и результата действия многочисленных видов рецепторов к ним и ряд других аспектов.

Список литературы

1. Акайзин Э.С. Анализ количественного содержания летучих жирных кислот в диагностике гнойной инфекции у больных с осложненной травмой и в оценке эффективности лечения / Э.С. Акайзин, В.Ф. Кулагин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 57–58.
2. Акайзин Э.С. Показатели летучих жирных кислот в дифференциальной диагностике инфицированного и стерильного панкреонекроза / Э.С. Акайзин, А.С. Метелев, А.Э. Акайзина. – DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-11-644-648 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64 (11). – Р. 644–648.
3. Байке Е.В. Анализ содержания короткоцепочечных жирных кислот в смывах из барабанной полости в зависимости от формы хронического гнойного среднего отита // Омский научный вестник. – 2014. – № 2 (134). – С. 48–51.
4. Караваева Т.М. Патогенетические взаимосвязи нарушений обмена жирных кислот и цитокинового профиля в плазме крови и эпидермисе при псориазе : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Караваева Татьяна Михайловна. – Чита, 2009. – 166 с.
5. Караваева Т.М. Содержание жирных кислот с короткой цепью в сыворотке крови и эпидермисе при псориазе / Т.М. Караваева, Б.С. Хышиктуев, Б.В. Фалько // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 2 (60). – С. 18–19.
6. Караваева Т.М. Содержание летучих жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха у курящих лиц / Т.М. Караваева, П.П. Терешков, М.В. Максименя // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 43–46.
7. Патогенетические аспекты обмена жирных кислот с короткой цепью и продукции цитокинов в пораженных участках кожи при псориазе / Е.В. Фалько, Б.С. Хышиктуев, Т.М. Караваева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 33–35.
8. Хышиктуев Б.С. Вариабельность количественных изменений жирных кислот с короткой цепью в сыворотке крови и эпидермисе при псориазе / Б.С. Хышиктуев, Т.М. Караваева, Е.В. Фалько // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 8. – С. 22–23.

9. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis / K. Machiels, M. Joossens, J. Sabino [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2013-304833.m // *Gut*. – 2014. – Vol. 63. – P. 1275–1283.
10. Anderson G. Gut dysbiosis dysregulates central and systemic homeostasis via suboptimal mitochondrial function: assessment, treatment and classification implications / G. Anderson, M. Maes. – DOI 10.2174/1568026620666200131094445 // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 20 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32003689> (date of the application: 14.04.2020).
11. Anderson G. Multiple sclerosis: melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells / G. Anderson, M. Rodriguez, R.J. Reiter. – DOI 10.3390/ijms20215500 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (21). – P. pii: E5500.
12. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation // J. Park, Q. Wang, Q. Wu [et al.] – DOI 10.1038/s41598-019-45311-y // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 8837.
13. Bultman S.J. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention / S.J. Bultman. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2015.09.001 // *Semin Oncol.* – 2016. – 43 (1). – P. 97–106.
14. Butyrate mediated regulation of RNA binding proteins in the post-transcriptional regulation of inflammatory gene expression / A. Torun, S. Enayat, I. Sheraj [et al.]. – DOI 10.1016/j.cellsig.2019.109410 // *Cell Signal.* – 2019. – Vol. 64. – P. 109410.
15. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases / S. Sanna, N.R. van Zuydam, A. Mahajan [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-019-0350-x // *Nat. Genet.* – 2019. – Vol. 51 (4). – P. 600–605.
16. Evaluation and comparison of short chain fatty acids composition in gut diseases / E. Niccolai, S. Baldi, F. Ricci [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v25.i36.5543 // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (36). – P. 5543–5558.
17. Sittipo P. Microbial metabolites determine host health and the status of some diseases / P. Sittipo, J.W. Shim, Y.K. Lee. – DOI 10.3390/ijms20215296 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (21). – P. pii: E5296.
18. Valproic acid selectively increases vascular endothelial tissue-type plasminogen activator production and reduces thrombus formation in the mouse / P. Larsson, I. Alwis, B. Niego [et al.]. – DOI 10.1111/jth.13527 // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 14. – P. 2496–2508.

УДК 618.146-006:612.017.1

Каюкова Е.В.¹, Белокриницкая Т.Е.¹, Шолохов Л.Ф.², Терешков П.П.¹
**СТАТУС ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХЕМОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека", Иркутск, Россия

Резюме. Хемокины являются важными регуляторами опухолевого микроокружения. **Цель исследования** – изучить содержание некоторых провоспалительных хемокинов у больных раком шейки матки в сыворотке крови на разных этапах развития опухоли. **Материал исследования** – сыворотка крови 15 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) III степени, 15 – с верифицированным раком шейки матки (РШМ). Контрольная группа – здоровые женщины-добровольцы без патологии шейки матки (n=10). Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. Методом проточной цитометрии изучались уровни: IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α , GRO α , I-TAC, MIP-1 β . **Результаты.** У больных с ЦИН III степени зарегистрировано повышение уровней IL-8, MCP-1, RANTES, ENA-78 на фоне снижения величин TARC и GRO α (p < 0,05). У пациенток, страдающих РШМ, изменилось содержание практически всех изучаемых хемокинов за исключением IL-8. Содержание Eotaxin, TARC, MCP-1, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α было снижено (p < 0,05). **Выводы.** В процессе цервикального канцерогенеза происходит изменение провоспалительного хемокинового статуса сыворотки крови, что может быть рассмотрено как одно из звеньев канцерогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, провоспалительные цитокины, микроокружение

Kayukova E.V.¹, Belokrinitskaya T.E.¹, Sholokhov L.F.², Tereshkov P.P.¹
**THE STATUS OF PROINFLAMMATORY CHEMOKINS
OF BLOOD SERUM IN CERVICAL CANCER**

¹Chita state medical academy

²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Abstract. The chemokines are important regulators of the tumor microenvironment. **The aim** was to study the state of some proinflammatory chemokins of blood serum in cervical cancer women. **Materials and research methods.** The study materials were the blood serum of 15 women with cervical intraepithelial neoplasia III degree, 15 - with verified cervical cancer. The control group consisted of women volunteers who did not have pathologies of the cervix (n = 10). The study was compliant with the principles of WMA Declaration of Helsinki, 1964, rev. 2013 and was performed with consent of the Local Ethics Committee of Chita State Medical Academy. The research method was flow cytometry. The studied parameters were the profiles of proinflammatory chemokins: IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α , GRO α , I-TAC, MIP-1 β . **The results of the study.** The content of almost all of the studied chemokines were changed. The amount of of Eotaxin, TARC, MCP-1, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α were reduced. **Conclusions.** The status of proinflammatory chemokins of blood serum in cervical cancer were changed, it s can be considered as one of the links in carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, proinflammatory chemokins, tumor microenvironment

Развитие злокачественных опухолей зависит от состояния микроокружения, где хемокины и их рецепторы являются важными регуляторами его состава и многих звеньев канцерогенеза. Изучение изменения хемокинового состава на локальном и системном уровнях в процессе развития опухоли крайне важно для накопления знаний в области молекулярного канцерогенеза, а также разработки

новых неинвазивных критериев диагностики, прогнозирования, молекулярно-направленных методов иммунотерапии злокачественных опухолей.

Цель настоящего исследования – изучить количественное содержание в сыворотке крови некоторых провоспалительных хемокинов у больных раком шейки матки (РШМ) на разных этапах развития опухоли.

Материалы и методы исследования.

В исследование включены 30 первичных больных до лечения, из них: 15 – с предраковыми заболеваниями шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (ЦИН III степени)), 15 – пациенток, страдающих раком шейки матки. Градация исследуемых групп проводилась на основании результатов морфологического исследования биопсийного материала шейки матки. Средний возраст составил $34 \pm 4,2$ года. В контрольную группу вошли здоровые женщины-добровольцы с цитологически подтвержденным здоровым состоянием цервикального эпителия ($n=10$). В качестве объекта исследования использовалась сыворотка крови. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. Методом проточной цитометрии с использованием панели The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) исследовали следующие профили следующих хемокинов (пг/мл): IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIG, ENA-78, MIP-3 α , GRO α , I-TAC, MIP-1 β . Статистический анализ проводился с применением критерия Манна–Уитни. Достоверность различий считалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования. У больных с предраковыми заболеваниями шейки матки по сравнению с контролем зарегистрировано повышение уровней ИЛ-8, MCP-1, RANTES и ENA-78 в 5,4, 2,7; 1,6 и 2 раза соответственно ($p < 0,05$) на фоне снижения величин TARC и GRO α на 44% и 10% соответственно ($p < 0,05$)

У пациенток, страдающих РШМ, изменилось содержание практически всех изучаемых хемокинов за исключением IL-8. Так, возросли уровни IP-10 и RANTES по сравнению с контролем в 3,2 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Содержание всех остальных изучаемых хемокинов было снижено ($p < 0,05$): Eotaxin на 66%, TARC на 79,5%, MCP-1 на 58,5%, MIP-1 α на 74,7%, MIG на 35,5%, ENA-78 на 83%, MIP-3 α на 63,6%, GRO α на 35,2, I-TAC на 81,8%, MIP-1 β на 47,4%

При сравнении межгрупповых показателей выявлено, что у больных РШМ по сравнению с группой пациенток с ЦИН III степени снижены уровни IL-8 в 50 раз, MCP-1 в 6,6 раз, MIG - на 14%, ENA-78 - в 12 раз, MIP-3 α - на 66,7%, GRO α - на 28,3%, I-TAC - в 5,9 раз соответственно ($p < 0,05$). Величина IP-10 у пациенток с РШМ была повышена в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Обсуждение. ИЛ-8 является провоспалительным цитокином, продуцируемым во время иммунных реакций и острого воспаления. Известно, что ИЛ-8 может стимулировать рост клеток РШМ путем активации их пролиферации, миграционной активности, ангиогенеза и ингибирования апоптоза. Кроме этого D. Osiagwu [et al.] установили, что в цервикальной слизи уровень ИЛ-8 коррелирует с тяжестью диспластического поражения эпителия шейки матки [7].

IP-10 (интерферон- γ -индуцируемый белок 10) является членом семейства хемокинов CXС, индуцирует хемотаксис активированных Т-клеток, регулирует пролиферацию перицитов капиллярной стенки и ингибирует ангиогенез. Подавление продукции IP-10 в эксперименте приводит к регрессу опухолевого роста меланомы, лимфомы, немелкоклеточного рака легкого. Низкий уровень экспрессии опухолевыми клетками рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при инвазивном раке шейки матки (1-годичная выживаемость 66% vs 90% при высоком уровне IP-10) [8]. Таким образом, высокий сывороточный уровень IP-10 у больных раком шейки матки, зарегистрированный нами, может отражать активность противоопухолевого иммунного ответа.

Eotaxin или CCL11 обладает хематтрактантными свойствами, способен усиливать мобилизацию эозинофилов из костного мозга, обуславливая увеличение числа эозинофилов в периферической крови. На локальном уровне гиперэкспрессия эотаксина провоцирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, химиорезистентность к цисплатину. Следует отметить, что мы не на-

шли работ по изучению содержания Eotaxin у больных РШМ на локальном и системном уровне. Выявленное нами снижение уровня эотаксина в сыворотке крови у больных РШМ сопоставимо с данными других исследований, в частности у больных, страдающих раком яичников. Показано, что культивируемые клетки карциномы яичника поглощают растворимый CCL11, необходимый для дальнейшего их развития. Проканцерогенное действие CCL11 на молекулярном уровне объясняет его активацией ряда сигнальных молекул ERK1 / 2, MEK-1 и STAT3, с повышенной продукцией цитокинов, ростовых и ангиогенных факторов [11].

Tarch (CCL17) – тимус-ассоциированный регуляторный хемокин с хемоаттрактантной активностью в отношении Th2-клеток. Он может экспрессироваться Th2-клетками, базофилами, Т-киллерами, а также некоторыми типами опухолевых клеток, в т. ч. клетками РШМ. Высокий уровень CCL17 в клетках РШМ является важным регулятором пролиферации опухолевых клеток через сигнальные пути JNK и STAT5 [2]. Данных об изучении сывороточного уровня Tarch у больных РШМ нами не найдено.

MCP1 (моноцитарный хемотаксический протеин 1, CCL 2) является фактором хемотаксиса моноцитов, преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Основным индуктором гена CCL2 является тромбоцитарный фактор роста. Источником синтеза MCP1 также может быть широкий ряд клеток, в т. ч. опухолевые. Основные звенья цервикального канцерогенеза, в которых участвует MCP1: способствует пролиферации, миграции, васкулярной и перинеуральной инвазии, эпителиально-мезенхимальному переходу [12]. По данным T. Huang [et al.], соотношение CCL 2 и его рецептора CCR2 может рассматриваться как показатель, отражающий перинеуральную инвазию, что является необходимым критерием для выбора тактики лечения и прогноза при РШМ [12].

RANTES (CCL5), цитокин регулируемый при активации, экспрессируемый секретируемый нормальными лимфоцитами) может способствовать прогрессированию онкологического заболевания разными способами: выступать в качестве фактора роста, стимулировать ангиогенез, модулировать внеклеточный матрикс, индуцировать рекрутирование дополнительных стромальных и воспалительных клеток и участвовать в механизмах уклонения от иммунитета. Повышенный уровень CCL5 в тканях или плазме свидетельствует о неблагоприятном исходе у пациентов с раком молочной железы, шейки матки, предстательной железы, желудка, поджелудочной железы, меланомой. На молекулярно уровне экспрессия CCL5 в клетках РШМ связана с активацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и последующей активации молекулярно-генетических путей, потенцирующих канцерогенез [1]. Таким образом, выявленное нами повышение его уровня в сыворотке крови в обеих исследуемых группах является следствием его участия в развитии РШМ.

MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления 1 α , CCL3) мощный активатор как врожденных, так и адаптивных реакций. В частности, CCL3 играет критическую роль в рекрутировании различных иммунных клеток в опухолевый очаг, индуцирует антиген-специфические Т-клеточные ответы, ангиогенез, усиливает миграцию опухолевых клеток [3].

MIP-1 β (макрофагальный белок воспаления 1 β , CCL4) продуцируется макрофагами и Т-клетками, моноцитами, дендритными клетками, НК-клетками. Его патофизиологическая роль в развитии злокачественных опухолей также сводится к поддержанию различных звеньев метастатического каскада. Выявленное нами снижением сывороточного уровня MIP-1 α согласуется с результатами аналогичного исследования у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи, установившем обратную зависимость между величинами MIP-1 α и MIP-1 β в сыворотке крови и вероятностью возникновения плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Данный эффект объясним неоднозначной ролью указанных цитокинов. Эти вещества играют важную противоопухолевую и противовирусную роль: ингибирование проникновения и репликации вирусов в клетки плоского эпителия [6]. Кроме этого, нарушение иммунного механизма с пониженными циркулирующими уровнями MIP-1 α и MIP-1 β может не отражать уровни этих цитокинов в месте первичного опухолевого очага, которые имеют непосредственное отношение к развитию РШМ.

MIG (CXCL9) играет важную роль в хемотаксисе иммунных клеток, звеньях молекулярного канцерогенеза, а также является одним из факторов прогноза при многих видах злокачественных опухолей. Кроме этого выявлены тумороингибирующие свойства этого белка, которые реализуются за счет рекрутирования цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток в опухолевый очаг, торможения пролиферации опухолевых клеток и ангиогенеза [5]. Таким образом, зарегистрированное нами снижения уровня MIG в крови у больных РШМ может являться также отражением противоопухолевой иммунной активности.

ENA-78 (CXCL5, аттрактант нейтрофилов, получаемый из эпителиальных клеток) является одним из важных хемокинов опухолевого микроокружения, который оказывает проканцерогенное действие, усиливая пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, потенцирует взаимодействие между клетки опухолевого микроокружения и тем самым усиливает химиорезистентность. На молекулярном уровне CXCL5 действует путем дисрегуляции JNK, ERK, MAPK, PI3K/AKT сигнальных путей, а также путем активации матриксных металлопротеиназ 2, 9. Известно, при некоторых злокачественных новообразованиях высокий уровень экспрессии опухолевыми клетками коррелирует с худшей общей и безрецидивной выживаемостью, неблагоприятными факторами прогноза, такими как низкая степень дифференцировки, наличие лимфогенных и отдаленных метастазов [4]. В литературе мы не нашли данных по изучению уровня ENA-78 у больных РШМ. Выявленными нами данные о низком уровне ENA-78 в сыворотке крови у больных РШМ могут отражать механизмы, способствующие прогрессированию цервикального рака.

MIP-3 α (макрофагальный воспалительный белок 3 α) является хемокином, индуцирующим лейкоцитарную миграцию в очаг воспаления и опухоли, клеточную пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование. Низкий сывороточный уровень MIP-3 α у больных РШМ, в отличие от высокого показателя у пациенток с предраковыми изменениями цервикального эпителия, может говорить о возможности отклонения от противоопухолевого иммунного ответа опухолевыми клетками. Известно, что кератиноциты, пораженные ВПЧ, продуцируют меньше MIP-3 α , что приводит к снижению миграции иммунных клеток в очаг поражения и их выживанию, тем самым - развитию опухоли [10].

GRO α (CXCL1) является хемоаттрактантом для лейкоцитов, тем самым он регулирует иммунный ответ. Кроме того GRO α задействован в метастатическом каскаде опухоли: в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода путем влияния на MAPK киназу, во влиянии на пролиферацию и ангиогенез за счет воздействия на ядерный фактор NF- κ B [9]. Прогрессирующее снижение величины GRO α в сыворотке крови у больных с РШМ также может отражать механизм ускользания опухоли от иммунного ответа и прогрессирование заболевания.

I-TAC (CXCL11, интерферон индуцированный т-клеточный α аттрактант) играет важную роль в регуляции опухолевого микроокружения. В литературе мы не нашли данных об изучении CXCL11 у больных РШМ. Известно, что сами эндотелиальные клетки способны регулировать образование I-TAC через активацию ядерного фактора PPAR γ . Можно предположить, что в условиях канцерогенеза, гиперэкспрессия PPAR γ связана со снижением выброса I-TAC на локальном и системном уровне как механизм потенцирования развития опухоли.

Выводы. В процессе цервикального канцерогенеза происходит изменение провоспалительного хемокинового статуса сыворотки крови, что может быть рассмотрено как одно из звеньев канцерогенеза.

Список литературы

1. CCR5/CCL5 axis interaction promotes migratory and invasiveness of pancreatic cancer cells / S. Singh, M. Mishra [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358632/> (дата обращения: 13.04.2020).
2. Chemokine CCL17 induced by hypoxia promotes the proliferation of cervical cancer cell / L. Liu, F. Xie, K. Chang / Am J Cancer Res. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 3072–3084.
3. Chemokines as adjuvants for immunotherapy: Implications for immune activation with CCL3 / T. Schaller [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. – 2017. – Vol. 13, № 11. – P. 1049–1060.

4. CXCL5/CXCR2 Axis in Tumor Microenvironment as Potential Diagnostic Biomarker and Therapeutic Target / W. Zh. [et al.] // *Cancer Commun (Lond)*. – 2020. – Vol. 40, № 2-3. – P. 69–80.
5. CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression / Q. Ding [et al.] // *Cancer Med*. – 2016. – Vol. 5, № 11. – P. 3246–3259.
6. Decreased Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1 α and MIP-1 β Increase the Risk of Developing Nasopharyngeal Carcinoma / M. Yang [et al.] // *Cancer Commun (Lond)*. – 2018. – Vol. 38 (1). – URL: https://www.researchgate.net/publication/320171805_Chemokines_as_adjuvants_for_immunotherapy_implications_for_immune_activation_with_CCL3 (дата обращения: 17.04.20).
7. Evaluation of interleukin 8 and interleukin 10 cytokines in liquid based cervical cytology samples / D. Osiagwu, A. Azenabor, A. Akinduro Osijirin [et al.] // *Pan Afr Med J*. – 2019. – Vol. 32. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303919/> (дата обращения: 13.04.2020).
8. Expression of IP-10 related to angiogenesis in uterine cervical cancers / E. Sato, J. Fujimoto, H. Toyoki [et al.] // *Br J Cancer*. – 2007. – Vol. 96, № 11. – P. 1735–1739.
9. GRO α overexpression drives cell migration and invasion in triple negative breast cancer cells / K. Bhat [et al.] // *Oncol Rep*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 21–30.
10. Guess J. Decreased Migration of Langerhans Precursor-Like Cells in Response to Human Keratinocytes Expressing Human Papillomavirus Type 16 E6/E7 Is Related to Reduced Macrophage Inflammatory Protein-3 α Production / J. Guess, D. McCance // *J Virol*. – 2005. – Vol. 79, № 23. – P. 14852–14862.
11. Role of CCL11/eotaxin-1 signaling in ovarian cancer / V. Levina, B. Nolen, A. Marrangoni [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 2647–2656.
12. Schwann Cell-Derived CCL2 Promotes the Perineural Invasion of Cervical Cancer / T. Huang, Q. Fan, Y. Wang [et al.] // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10 (19). – P. 17. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Schwann-Cell-Derived-CCL2-Promotes-the-Perineural-Huang-Fan/ab5789d48de9cff49f3cc23b67c0bbc590b8fcb8> (дата обращения: 13.04.2020).

УДК: 616-092.18

Кибалина И.В., Цыбикова Д.В.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК
В МАЗКЕ-ОТПЕЧАТКЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Резюме. Впервые выявлены и количественно определены внеклеточные нейтрофильные ловушки в мазках-отпечатках с эрозивных дефектов у больных atopическим дерматитом. В патогенезе atopического дерматита данные структуры выполняют двойную роль: участвуют в элиминации антигенов и поддерживают процессы вторичной альтерации.

Ключевые слова: atopический дерматит, нейтрофилы, внеклеточные нейтрофильные ловушки

Kibalina I.V., Tsybikova D.V.

**THE STUDY OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN A SMEAR-IMPRINT
IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS**

Chita state medical Academy, Chita, Russia

Abstract. For the first time, extracellular neutrophil traps were identified and quantified in smears-prints from erosive defects in patients with atopic dermatitis. In the pathogenesis of atopic dermatitis, these structures play a dual role: they participate in the elimination of antigens and support the processes of secondary alteration.

Key words: atopic dermatitis, neutrophils, extracellular neutrophil traps

Введение. Atopический дерматит – хронический аллергический мультифакторный дерматоз со сложной патофизиологической основой. Известно, что нейтрофилы участвуют в патогенезе atopического дерматита, выполняя иммунную функцию, однако о роли внеклеточных нейтрофильных ловушек в развитии дерматоза в современных литературных источниках данных нет.

Цель. Выявить нейтрофильные ловушки в мазках-отпечатках с поверхности эрозивных дефектов кожи пациентов, страдающих atopическим дерматитом.

Методы исследования. В исследование были включены 26 пациентов в возрасте от 12 до 19 лет с диагнозом atopический дерматит. До назначения стандартной комплексной терапии у всех пациентов был взят мазок-отпечаток с поверхности эрозивного дефекта кожи, который окрашивался с помощью реакции Фельгена с реактивом Шиффа на ДНК, визуализировался методом световой микроскопии с подсчётом нейтрофилов, имеющих сегментированные и несегментированные ядра, внеклеточных нейтрофильных ловушек. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0». Применялись методы непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни. Описательная статистика представлена средним значением, медианой и межквартильными интервалами. Критическое значение уровня значимости принималось $\leq 0,05$.

Полученные результаты. В мазках-отпечатках с поверхности эрозий выявлено $69,1 \pm 2,4\%$ нейтрофилов ($p \leq 0,05$) и $30,9 \pm 6,1\%$ лимфоцитов. Количество полиморфноядерных лейкоцитов с сегментированным ядром составило $28,3 [24,0; 39,2]\%$ ($p \leq 0,05$) от общего количества нейтрофилов, с несегментированным ядром – $71,4 [56,9; 81,3]\%$, внеклеточных нейтрофильных ловушек – $21,1 [19,8; 31,4]\%$ ($p \leq 0,05$).



Рис. 1. Внеклеточная нейтрофильная ловушка

Выводы. В мазках-отпечатках с поверхности эрозивных дефектов на коже пациентов, страдающих атопическим дерматитом, выявлено преобладание нейтрофильных лейкоцитов с несегментированными ядрами и внеклеточными нейтрофильными ловушками [1, 2]. Известно, что нейтрофильные гранулы имеют спектр веществ (лизозим, лактоферрин, гидролитические ферменты и др.), разрушающе действующих на клеточную стенку бактерий. Кроме этого, при активации нейтрофилов запускается каскад реакций, увеличивающих концентрацию свободных радикалов [3]. В связи с этим можно предположить, что при атопическом дерматите внеклеточные нейтрофильные ловушки выполняют двоякую роль: участвуют в элиминации антигенов и поддерживают механизмы вторичной альтерации, способствуя повреждению клеток кожи.

Список литературы

1. Патент № 2694223 Российская Федерация, МПК G01N33/533. Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите : № 2018147827 : заявл. 29.12.2018 : опубл. 10.07.2019 / Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фелелова Е.В., Терешков П.П. ; заявитель ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ. – 5 с.
2. Кибалина И.В. Роль бактериальной обсемененности кожи в патогенезе атопического дерматита / И.В. Кибалина // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : материалы международной научно-практической конференции. – Чита, 2019. – С. 143–145.
3. Паршина А.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки / А.А. Паршина, Н.Н. Цыбиков // Успехи современной биологии. – 2018. – № 5. – С. 488–502.

УДК 616.12 – 07 + 616.127 – 005.8 + 616.12 – 009.72

Кодирова Г.И., Таштемирова И.М., Бекташев И.Б.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕТУЧИХ МЕТАБОЛИТОВ БИОГЕННЫХ АМИНОВ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Резюме. Изучалось содержание летучих метаболитов биогенных аминов в выдыхаемом воздухе (ВВ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) и взаимосвязь их нарушения с функциональной активностью симпатико-адреналовой системы (САС) и разработка нового газоаналитического метода диагностики при данной патологии. Ранняя диагностика ИБС позволит разработать более ранние критерии заболеваний и обосновать их дифференцированное лечение с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных воздействий. Полученные нами результаты с учётом данных литературных источников свидетельствуют о необходимости ведения контроля за состоянием САС у больных ИМ.

Ключевые слова: выдыхаемый воздух, ишемическая болезнь сердца, диэтиламин, летучие метаболиты

Kodirova G.I., Tashtemirova I.M., Bektashev I.B.

**THE VOLATILE METABOLITS OF BIOGENICAL AMINS
OF EXHALED AIR OF MYOCARDIUM INFARCTION**

Andijon institute of State medicine

Summary. The volatile metabolits of biogenicalamins of exhaled air were studied for the first time, the functional activity of sympatic-adrenal system on the excretion of combined and free fractions of catecholamins and DOFA in daily urine was studied simultaneously. It is shown the results of the investigation on the new methods of noninvasing diagnosing of Ischemic Heart disease in this paper. This method is based on analyzes of expiring air. The results of investigation showed the possibility of the surface ionizing detector in diagnosis of Ischemic Heart disease. It was revealed the statisticly importance of difference in containing the amines in expiring air of patients ill with Ischemic Heart disease and healthy people. The advantage of this method concludes whole harmless, expressive ness and canceling the operative intervention and possibilities of mass testing, and cheap price of observation. The difference in eliminating the amines with expiring air can be stable marker for early diagnosing of the preinfarctive state.

Key words: exhaled air, coronary heart disease, diethylamine, volatile metabolites

Введение. Большой ущерб, наносимый здоровью человека сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ставит серьёзные проблемы как перед клиницистами, так и перед работниками общественного здравоохранения [1]. В результате эпидемиологических и клинических наблюдений, проводимых в нашей стране и за рубежом, было показано, что среди ССЗ в последнее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин ранней нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения [2].

Как известно, в большинстве случаев ССЗ развиваются скрыто, их клинические признаки проявляются на позднем этапе. Часто больные не подозревают о наличии заболевания и умирают внезапно; крайне редко у врача клинициста есть возможность обследовать больного до того, как его сердечно-сосудистая система будет серьёзно поражена [1, 3]. Из этого следует, что только лечебными мероприятиями нельзя решить проблему смерти от ССЗ [4].

Развитию коронарной недостаточности способствует нервное и (или) физическое напряжение, обуславливающее повышение активности симпатико-адреналовой системы (САС). Вследствие усиленной продукции катехоламинов (КА) надпочечниками и постганглионарными окончаниями симпатических нервов в миокарде накапливается избыток этих биологически активных веществ [5, 6, 7].

Появляется необходимость внести существенные изменения в методы исследования несмотря на то, что они имеют в своей основе клинические методики [5, 8, 9].

Как известно, между организмом и окружающей средой происходит постоянный газообмен, поступление кислорода и выведение углекислого газа и многих органических соединений. Углекислый газ обнаружить легко, поскольку его содержание в выдыхаемом воздухе (ВВ) достигает 5%. Другие летучие компоненты ВВ имеют, к сожалению, значительно меньшие концентрации – порядка 10^{-6} и даже ниже [12, 13].

Анализ дыхания в последние годы превратился в многообещающую отрасль медицинской технологии [6, 14].

В современной медицине анализ ВВ применяется и при диагностике заболеваний желудка, печени, кишечника.

В доступных нам литературных источниках обнаружены единичные работы, посвященные анализу ВВ [7, 10] и полностью отсутствуют работы по изучению летучих метаболитов биогенных аминов в ВВ у больных ИБС, а также параллельно с одновременным исследованием и качественной оценки функционального состояния САС.

Цель исследования: изучение содержания летучих метаболитов биогенных аминов в ВВ у больных ИМ и взаимосвязи их нарушения с функциональной активностью САС, и разработка нового газоаналитического метода диагностики при данной патологии.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 45 больных мужского пола в возрасте от 31 до 68 лет, страдающих ИБС. Длительность заболевания от 3 до 20 лет. Больные были госпитализированы в кардиологическое отделение Андижанского филиала Центра неотложной экстренной помощи.

45 больных были рандомизированы на 2 группы с учётом поставленного диагноза. У 25-х больных был выставлен диагноз ИБС QMI (в возрасте от 31 до 68 лет); у 20-ти мужчин выставлен диагноз ИБС NQMI (от 35 до 60 лет). Диагноз у всех обследованных пациентов выставлен на основании данных клинического наблюдения, лабораторного анализа и функциональной диагностики. На протяжении многих лет – от 3 до 20 больные проходили стационарное и амбулаторное лечение по поводу ИБС. Наблюдаемые нами пациенты с острым инфарктом миокарда получали традиционное лечение.

Контрольную группу составили 20 больных в возрасте от 30 до 55 лет. Пробы ВВ для анализа у больных с инфарктом миокарда брались на первые сутки поступления больного в стационар, на 7-8-е сутки и на 12-14-е сутки заболевания. При выборе больных для анализа ВВ исключалась патология органов дыхания.

Определение адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в суточной моче производили триоксииндоловым флуориметрическим методом в модификации Э.Ш. Матлиной, З.М. Киселёвой, И.Э. Софиевой [8, 9].

Результаты клинических исследований обработаны с помощью прикладных программ статистической обработки Excel, а также методом вариационной статистики по Фишеру с использованием t-критериев таблиц Стьюдента. Различия между средними арифметическими величинами считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный анализ при помощи программ статистической обработки Excel.

Результаты исследований. При обследовании больных QMI в первые дни поступления в стационар отмечалось повышенное содержание летучих аминов в ВВ. И если у больных NQMI на 1-ые сутки повышался уровень метаболитов биогенных аминов на 412,1%, то у больных QMI повышена в 11,8 раз по сравнению со здоровыми. На 7-8-е сутки содержание аминов в ВВ у больных QMI снижалось до $582 \pm 27,29 \times 10^{-9}$ г/л, что в 7,8 раз превышало показатель здоровых. На 12-14 сутки отмечалось значительное снижение содержания аминов в ВВ у больных QMI до $301 \pm 17,91 \times 10^{-9}$ г/л, что в 4 раз выше контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Уровень летучих метаболитов биогенных аминов в ВВ у больных QMI и NQMI

Группы	При поступлении $\times 10^{-9}$ г/л	7-8 сутки $\times 10^{-9}$ г/л	12-14 сутки $\times 10^{-9}$ г/л
I Здоровые, n=20	74 \pm 0,74		
II QMI, n=20	879 \pm 54,6	582 \pm 27,29	301 \pm 17,91
II NQMI, n=20	379 \pm 12,14	301 \pm 11,55	207 \pm 10,84
P ₁₋₂	P<0,001	P<0,001	P<0,001
P ₁₋₃	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Обследование больных NQMI проводилось при поступлении, далее на - 7-8 сутки пребывания и на 12-14 сутки. На первые сутки отмечалось значительное повышение до 379 \pm 41 $\times 10^{-9}$ г/л летучих метаболитов биогенных аминов в ВВ, что в 5,1 раза превышает показатель контроля (P<0,001). На 7-8 сутки заболевания прослеживается незначительное снижение метаболитов биогенных аминов до 301 \pm 49 $\times 10^{-9}$ г/л, что в 4 раз выше показателя группы здоровых (P<0,001). А на 12-14 сутки уровень диэтиламина спускается до 207 \pm 47 $\times 10^{-9}$ г/л, что в 2,7 раза превышает уровень контроля (P<0,001) (табл. 1).

Таблица 2

Содержание летучих метаболитов биогенных аминов в выдыхаемом воздухе и суточная экскреция катехоламинов у здоровых, больных NQMI и QMI

№	Группы	Катехоламины				Амины в ВВ $\times 10^{-9}$ г/л
		А суммар. (мкг/сут)	НА суммар. (мкг/сут)	ДА суммар. (мкг/сут)	ДОФА (мкг/сут)	
1	Здоровые	7,3 \pm 0,2	16,4 \pm 0,3	282,8 \pm 6,2	47,9 \pm 1,0	74 \pm 0,7
2	QMI	17,6 \pm 1,1	36,0 \pm 2,4	256,6 \pm 32,4	23,9 \pm 5,1	379 \pm 12,1
3	NQMI	11,1 \pm 0,7	26,5 \pm 1,9	252,9 \pm 11,3	22,2 \pm 1,7	879 \pm 54,6
P ₁₋₂		P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,001
P ₁₋₃		P<0,001	P<0,001	P>0,01	P<0,001	P<0,001

При исследовании больных QMI (25 чел.) в первые сутки поступления в стационар было обнаружено значительное увеличение суточной экскреции с мочой катехоламинов (КА) и ДОФА (табл. 2).

Отмечалось статистически достоверное увеличение выведения свободного адреналина (А) по сравнению со здоровыми в 1,7 раза (P<0,001). По сравнению с контролем экскреция конъюгированного А была больше в 3,1 раза (P<0,001). Соответственно коэффициент увеличения содержания в суточной моче суммарного А по отношению к контрольному значению был равен 2,6 (P<0,001) (P<0,001). Экскреция всех фракций норадреналина (НА) также оказалась статистически достоверно выше контрольного уровня. Отмечалось увеличение свободного НА по сравнению с контролем почти в 2 раза (P<0,001). Увеличение конъюгированного НА в суточной моче превышало контрольный уровень в 2,4 раза (P<0,001). Соответственно показатель увеличения экскреции суммарного НА составил по отношению к контролю – 2,2 (P<0,001). Экскреция свободного, конъюгированного и суммарного дофамина (ДА) у больных оставалась относительно ниже показателя здоровых и была статистически недостоверна. Экскреция свободного, конъюгированного и суммарного дофамина у здоровых составила соответственно 141,4 \pm 7,6 мкг/сут; 141,4 \pm 7,6 мкг/сут; 282,8 \pm 10 мкг/сут (см. табл. 3.9). Уровень экскреции ДОФА у больных QMI на 1-2-е сутки болезни был достоверно ниже (P<0,001) показателя здоровых и составил 23,9 \pm 1,9 мкг/сут, а у здоровых экскреция ДОФА составила 47,9 \pm 2 мкг/сут (табл. 2).

Корреляционный коэффициент между летучими аминами и суммарном А при QMI составил – 0,13, что говорит об обратной слабой связи. При определении корреляционной связи диэтиламина с суммарным НА обнаружена прямая связь (коэффициент =+0,03), с ДА – обратная связь (-0,44), с ДОФА – тоже обратная связь (коэффициент = -0,05).

При исследовании больных NQMI мы отметили статистически достоверное увеличение экскреции А, НА, ДА и ДОФА в суточной моче.

Суточная экскреция свободного А у больных NQMI по сравнению со здоровыми лицами увеличена на 22,6% ($P < 0,05$), конъюгированного - на 84,1% ($P < 0,001$) и суммарного - на 52,3% ($P < 0,001$). Экскреция в суточной моче НА у больных NQMI статистически достоверно выше контрольного уровня. Выведение свободного НА повышено на 55,1% ($P < 0,01$), конъюгированного - на 68,5% ($P < 0,01$) и суммарного - на 62,2% ($P < 0,001$). Снижение суточной экскреции всех фракций ДА по сравнению со здоровыми, свободного - на 17,9% ($P < 0,05$), конъюгированного - на 3,3% было статистически недостоверно. Уровень экскреции ДОФА была статистически достоверно снижен в 2,2 раза ($P < 0,01$).

Таким образом, полученные нами величины свидетельствуют о статистически достоверном повышении экскреции КА, в частности НА и А и понижении ДОФА в суточной моче больных NQMI.

Обсуждение результатов. В ходе нашей работы были получены интересные и важные данные, открывающие определённые перспективы дальнейших исследований. Газоаналитическим методом были обнаружены летучие метаболиты биогенных аминов в ВВ и параллельно изучена суточная экскреция КА в моче у больных ИМ и клинически здоровых людей. Результаты проведённых нами исследований привели к разработке нового метода обследования. Предлагаемый нами метод основан на использовании современных методов физической электроники и газового анализа.

Анализ ВВ также даёт интересный ключ к биохимическим основам многих болезней, причины которых пока неизвестны. Ценность информации, которую можно получить при анализе ВВ, обусловлена тем, что содержимое альвеол легких отделено от крови в капиллярах лишь тонким барьером – альвеолокапиллярной мембраной. Летучие органические соединения могут диффундировать через альвеолокапиллярную мембрану из одного компартмента в другой, в сторону меньшего давления пара – из воздуха в кровь или наоборот (М. Филлипс).

Полученные нами результаты с учётом данных литературных источников свидетельствуют о необходимости ведения контроля за состоянием САС у больных ИМ. Это имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение для диагностики, прогнозирования, а также определения тактики рациональной терапии ИМ и профилактики осложнений.

Выводы:

1. Разработан дополнительный метод диагностики ишемической болезни сердца осуществляемый газоанализатором аминов. В силу своей высокой чувствительности газоанализатор аминов позволяет решить вопрос диагностики инфаркта миокарда. Полученные данные о летучих метаболитах биогенных аминов в выдыхаемом воздухе могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев.
2. Обнаружено значительное повышение выхода летучих метаболитов биогенных аминов с выдыхаемым воздухом у больных инфарктом миокарда, особенно при инфаркте миокарда с зубцом Q, которое представляет большой интерес при выявлении механизма развития инфаркта миокарда.
3. Комплексное исследование симпатико-адреналовой системы и метаболизма биогенных аминов у больных ишемической болезнью сердца показало, что при остром инфаркте миокарда отмечается выраженное нарушение биосинтеза катехоламинов, которое проявляется увеличением экскреции с мочой свободных и конъюгированных форм адреналина и норадреналина.
4. При сравнительном анализе содержания летучих метаболитов биогенных аминов в выдыхаемом воздухе с суточной экскрецией катехоламинов с мочой выявлено, что при остром инфаркте миокарда отмечается значительное увеличение выхода летучих аминов через выдыхаемый воздух и повышенная экскреция с мочой катехоламинов.

Список литературы

1. Моделирование живых систем: к медицинской диагностике на основе физических методов анализа летучих метаболитов биогенных аминов / М.М. Мамадиев, М.А. Хужамбердиев, Б.А. Аскарлов, К. Аманов // ФДУ Илмий журнал хабарлар. – 2019. – № 3-4. – С. 187–189.

2. Клименко В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А. Клименко, Д.Н. Криворотько // Теоретична медицина. – 2011. – № 1 (28). – С. 138–143.
3. Изучение взаимосвязи спектров поглощения газовыделений пациентов с острыми вирусными гепатитами, полученных методами лазерной оптико-акустической спектроскопии, с биохимическими показателями крови / Ю.В. Кистенев, К.И. Чуйкова, С.С. Гомбоева, А.А. Карапузиков // Медицинская физика. – 2017. – № 4. – С. 32–37.
4. Чем пахнут болезни. Feldsher. Информационный сайт скорой помощи. – URL: <http://www.feldsher.ru/news-view-1258.html>.
5. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Быкова, Л.К. Малиновская, П.Ш. Чомахидзе [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 59 (7). – С. 61–67.
6. Лавуазье А.Л. Раздел наука и техника: химия / А.Л. Лавуазье // Кругосвет. Энциклопедия online. – URL: http://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/LAVUAZE_ANTUAN_LORAN.html.
7. Коржов В.И. Монооксид углерода / В.И. Коржов, А.В. Видмаченко, М.В. Коржов // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 23–37.
8. Филлипс М. Анализ выдыхаемого воздуха в медицине // В мире науки. – 1992. – № 9-10. – С. 42–48.
9. Хужамбердиев М.А. Методика анализа выдыхаемого воздуха как возможный критерий в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / М.А. Хужамбердиев, Б.А. Аскараров // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 1. – С. 114–117.
10. Хужамбердиев М.А. Нарушения дезаминирования азотистых соединений в сердечной мышце при экспериментальном атеросклерозе / М.А. Хужамбердиев, Т.С. Сайдуллаев, М.М. Мамадиев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – № 12. – С. 78–80.
11. Оценка проб выдыхаемого воздуха методом лазерной оптико-акустической спектроскопии у больных туберкулёзом легких / Б.Г. Агеев, Ю.В. Кистенёв, Е.В. Некрасов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 117–121.
12. Чуйкова К.И. Применение газоанализа в диагностике заболеваний печени / К.И. Чуйкова, Ю.В. Кистенев, С.С. Гомбоева // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 179–185.
13. Климанов ИА. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 113–119.
14. Берёзина АВ. Создание технологий и оценки эффективности лечения социально-значимых заболеваний с использованием метода многокомпонентного микроанализа выдыхаемого воздуха // Journal of breath research, IOP Publishing. – 2013. – № 5. – P. 47–51.

УДК 617. 735 : 616.145.154–005.6

Литвинцев С.В.

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОВ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДАХ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Резюме. В настоящем обзоре представлены концепция механизма формирования тромбозов центральных и периферических сосудов сетчатки у больных с различной соматической патологией. Основной акцент сделан на маркеры дисфункции эндотелия (тканевой фактор, TF, тканевой тромбопластин), микровезикулы несущие тканевой фактор (TF, CD142).

Ключевые слова: тромбоз сосудов сетчатки, дисфункция эндотелия, микровезикулы

Litvintsev S. V.

PATHOGENESIS OF THROMBUS FORMATION IN THE CENTRAL AND PERIPHERAL RETINAL VESSELS IN PATIENTS WITH VARIOUS SOMATIC PATHOLOGIES

Chita Medical State Academy, Gorkogo str. 39A, Chita, 672000, Russian Federation

Abstract: This review presents the concept of the mechanism of formation of thrombosis of the central and peripheral retinal vessels in patients with various somatic pathologies. The main focus is on markers of endothelial dysfunction (tissue factor, TF, tissue thromboplastin), tissue factor-bearing microvesicles (TF, CD142).

Key words: retinal vascular thrombosis, endothelial dysfunction, microvesicles.

Многие глазные заболевания сопровождаются как тромбозом, так и кровоизлияниями из сосудов сетчатки. Причем тромбообразование в центральной вене сетчатки происходит значительно чаще. Посттромботическая ретинопатия встречается у больных сахарным диабетом II типа, гипертонической болезнью, атеросклерозом [6]. Согласно современным представлениям механизм формирования тромбоза, в том числе в ретинальных сосудах, представлен следующим образом: в ряде исследований указано на механическое сдавление центральной вены сетчатки (ЦВС) ригидной артерией [4], что ведет к микроповреждению эндотелия. Это обстоятельство является триггером для запуска множественных событий, в конечном итоге, приводящих к формированию тромба в стазированной вене. Во-первых, поврежденные эндотелиальные клетки перестают синтезировать тромборезистивные субстанции: тромбомодулин, а следовательно выключается антикоагулянтная система протеинов С и S, уменьшается выделение простагландина P_gI₂, снижается уровень ингибитора тканевого фактора (TFPI) и содержание антитромбина 3, блокируются рецепторы для протеинов С и S, а также аннексина А5 [1, 2]. Во вторых в стазированной крови резко повышается локальный коагуляционный потенциал, обусловленный накоплением тканевого фактора (TF), синтезируемого поврежденным эндотелием и адгезированными моноцитами, а также увеличением концентрации фактора Виллебранда (VWF) и повышением концентрации ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2). Следует указать, что уровень этих соединений жестко контролируется иммунной системой, как это было указано ранее [3]. Необходимо добавить, что не последнюю роль в названных событиях играют вазомоторные соединения, в основном обладающие вазоконстрикторным действием: эндотелин-1 (ET-1), тромбоксан А2, 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (20-НЕТЕ), ангиотензин II, обладающие помимо вазоконстрикторного эффекта способностью усиливать синтез TF из эндотелия и моноцитов. Не подлежит никакому сомнению, что в зоне локального повреждения эндотелия образуются микровезикулы, несущие на своей поверхности TF. В зоне повреждения эндотелиальных клеток обязательно экспрессируются молекулы адгезии в том числе ICAM-1, ICAM-2, PECAM-1, VCAM-1, E-селектины, P-селектины, способствующие прилипанию нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к мембранам эндотелиальных клеток. Эти реакции усугубляют повреждение эндотелиальной клетки и тем самым усиливают порочный круг с одной стороны, а с другой – выделяют TF и тем самым резко

усиливают локальную гиперкоагуляцию, а следовательно инициируют тромбоз [1]. Не исключено что названные реакции усиливаются формированием иммунных комплексов, способных усилить гемостатические реакции как по внешнему пути (повреждение и возбуждение клеток синтезирующих ТF), так и по внутреннему пути – активируя фактор Хагемана. Кстати следует указать что у больных СД2, гипертонической болезнью и атеросклерозом всегда обнаруживается высокий уровень иммунных комплексов [5]. Последние активируют систему комплемента, фибринолиз, ренин-ангиотензиновые реакции, что не может не сопровождаться усилением гемостатических свойств в стазированной вене. Взаимосвязь названных систем подробно освещена в отечественной литературе [7, 8].

Таким образом, тромбоз центральной вены сетчатки является результатом сложных событий, расшифровка которых позволит эффективно профилактировать и лечить это грозное осложнение при сахарном диабете II типа, атеросклерозе, гипертонической болезни и других заболеваниях.

Список литературы

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 828 с. – ISBN 978-5-95660-253-9.
2. Цыбиков Н.Н. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1986. – № 2. – С. 23–28.
3. Кузник Б.И. Влияние полипептидов из вилочковой железы, костного мозга и сумки Фабрициуса на иммуногенез и гемостаз у неонатально тимэктомированных и эмбрионально бурсэктомированных цыплят / Б.И. Кузник, А.В. Степанов, Н.Н. Цыбиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – Т. 103, № 4. – С. 449–451.
4. Состояние системы гемостаза крови и слезной жидкости при окклюзии ретинальных вен / Л.К. Мошетова, Г.А. Яровая, Т.В. Цихончук [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, №. 4. – С. 88–93.
5. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е.В. Фефелова, Б.С. Хышиктуев, М.В. Максименя [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6–8.
6. Кабардина Е.В. Современные представления о тромбозах вен сетчатки / Е.В. Кабардина, И.П. Шурьгина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 26 (1). – С. 187–195.
7. Цыбиков Н.Н. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – № 5. – С. 8–10.
8. Цыбиков Н.Н. Регуляция гемостаза аутоантителами / Н.Н. Цыбиков // Противотромботическая терапия в клинической практике. – Москва, 1982. – С. 95–96.

УДК: 617.51/52:616.216.1-002-07-085-089(07)

Логвиненко В.В., Морозова М.Н., Гордиенко А.И., Химич Н.В.
**С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ПРОКАЛЬЦИТОНИН В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
КАК ПРЕДИКТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ
ПЛАСТИКИ ОРОАНТРАЛЬНОГО СООБЩЕНИЯ**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Резюме. В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с перфорацией дна верхнечелюстной пазухи, возникшей при удалении первых или вторых моляров, двукратное повышение концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в ротовой жидкости на 3 сутки после операции по закрытию ороантрального сообщения может служить предиктором повышенного риска развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ороантральное сообщение, воспалительные осложнения, С-реактивный белок, прокальцитонин.

Logvinenko V.V., Morozova M.N., Gordienko A.I., Khimich N.V.
**C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN IN MIXED SALIVA AS PREDICTORS
OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER CLOSURE
OF THE OROANTRAL COMMUNICATION**

Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Abstract. It was found that in patients with perforation of the maxillary sinus floor that occurred when the first or second molars were removed, a twofold increase in the concentration of C-reactive protein and procalcitonin in the oral fluid on the 3rd day after the operation to close the oroantral communication can serve as a predictor of an increased risk of development inflammatory complications in the postoperative period.

Key words: oroantral communication, inflammatory complications, C-reactive protein, procalcitonin.

Перфорация дна верхнечелюстного синуса и возникновение ороантрального сообщения (ОАС) является довольно частым явлением в стоматологической практике. Обычно это происходит при удалении зубов верхней челюсти, но иногда может быть следствием травматического повреждения средней зоны лица. Возникновение открытого канала между полостью рта и гайморовой пазухой требует от врача принятия быстрых мер по герметизации перфорационного отверстия с целью предупреждения инфицирования слизистой оболочки синуса и развития таких серьезных осложнений, как перфоративные верхнечелюстные синуситы и перфоративные гаймориты [1]. Вместе с тем известные на сегодняшний день способы пластики перфорации верхнечелюстного синуса далеко не всегда гарантируют положительные результаты в ближайшей и отдаленной перспективе. Кроме того, они сами по себе могут стать причиной воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [3]. Все это определяет необходимость проведения комплексного обследования пациентов, которое должно основываться не только на анализе клинического статуса, но и включать лабораторные исследования предикторов, позволяющих уже на ранних этапах лечения оценить риск формирования воспалительных осложнений и принять превентивные меры по их предупреждению.

Общей особенностью воспалительного ответа организма на бактериальную инфекцию является индукция синтеза широкого спектра сигнальных молекул и медиаторов, многие из которых могут служить высокоинформативными биологическими маркерами, позволяющими надежно диагностировать наличие инфекционного процесса, характеризовать его клиническое течение и прогнозировать исход. В первую очередь к таким маркерам относятся С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), причем при многих патологиях особый интерес представляет оценка содержания СРБ и ПКТ не в крови, а в других биологических жидкостях [5]. В связи с этим целью данной работы явля-

лось изучение прогностической значимости определения уровней СРБ и ПКТ в ротовой жидкости у пациентов с ОАС, возникших после удаления зубов верхней челюсти.

Материалы и методы исследований. На базе 2-го хирургического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница» (г. Симферополь) обследовано 60 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет (32 мужчины и 28 женщин) с перфорацией дна верхнечелюстной пазухи, возникшей при удалении первых или вторых моляров. Все пациенты характеризовались наличием клинических признаков хронического синусита, что было также подтверждено данными компьютерной томографии (КТ). При обследовании пациентов регистрировали стандартные клиничко-анамнестические сведения, дополнительно к этому по результатам КТ оценивали размеры и локализацию ОАС. Закрывание ОАС выполняли по Колдуэлл-Люку. На протяжении всего послеоперационного периода визуально оценивалась скорость и качество заживления раны. Кроме того, на 7 сутки после операции проводилась бесконтактная ИК-термометрия слизисто-надкостничного лоскута и интегральная характеристика мукоцилиарного клиренса с помощью сахаринового теста [4]. В контрольную группу вошло 32 здоровых волонтера, которые по полу и возрасту соответствовали группе пациентов с ОАС. Все пациенты и волонтеры из контрольной группы давали информированное добровольное согласие на участие в выполняемом исследовании.

Образцы ротовой жидкости (смешанной слюны) получали по общепринятой методике, при этом у пациентов с ОАС их брали трижды: при поступлении пациента в клинику, а также на 3 и 7 сутки после операции по пластике ОАС. Концентрацию СРБ и ПКТ в образцах ротовой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» и «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA) [2]. Все численные показатели представлены в виде среднего и стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий между одноименными показателями в независимых выборках (пациенты с ОАС и контрольная группа) оценивали с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney. Для оценки достоверности различий между изучаемыми показателями в динамике лечения использовали непараметрический T-критерий Wilcoxon. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективно все обследованные пациенты с пластикой ОАС ($n=60$) были разделены на 2 группы. Первую группу ($n=46$) составили пациенты, у которых послеоперационный период протекал гладко и без каких-либо осложнений. Во вторую группу ($n=14$) вошли пациенты с послеоперационными воспалительными осложнениями в форме свища, гайморита, синусита. Проведенное клиничко-лабораторное исследование показало, что пациенты первой группы характеризовались более ранним гемостазом, менее выраженным болевым синдромом и отеком мягких тканей, а также ускоренной эпителизацией поверхности раны по сравнению с пациентами второй группы (соответственно на $4,1 \pm 0,4$ сутки и $7,3 \pm 0,6$ сутки после операции, $p < 0,05$). Кроме того, на 7 сутки после операции у пациентов этой группы зарегистрированы более низкие значения температуры слизисто-надкостничного лоскута и меньшее время сахаринового теста, отражающее интегральное состояние системы мукоцилиарного клиренса, что объективно подтверждает клиническую картину наблюдаемых улучшений (табл. 1).

Непосредственно перед операцией по пластике ОАС у всех обследованных пациентов было выявлено достоверно повышенное содержание маркеров воспаления в ротовой жидкости. При этом концентрация СРБ и ПКТ у пациентов первой группы была в среднем соответственно в 2,7 и 2,4 раза выше, чем у здоровых лиц из контрольной группы, а у пациентов второй группы – выше соответственно в 3,1 и 3,3 раза (табл. 2 и 3). Однако между пациентами первой и второй групп статистически значимые отличия по указанным показателям отсутствовали. На 3 сутки после операции у пациентов первой группы уровни СРБ и ПКТ в ротовой жидкости продолжали оставаться достоверно повышенными по сравнению с нормальными значениями для этих показателей (в среднем соответственно в 3,3 и 3,6 раза). Вместе с тем по отношению к содержанию этих биологических маркеров воспали-

ния в ротовой жидкости до операции достоверные различия у пациентов данной группы не обнаружены. На 7 сутки после операции концентрация СРБ и ПКТ в ротовой жидкости пациентов первой группы существенно понизилась и уже достоверно не отличалась от нормы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с пластикой ороантрального сообщения, отнесенных к разным группам, на 7 сутки после операции (M±m)

Группа	Температура слизисто-надкостничного лоскута, °С	Время сахаринового теста, мин
Первая группа пациентов (n=46)	35,9±0,03#	11,3±1,6#
Вторая группа пациентов (n=14)	36,7±0,04*	16,8±2,2*
Контрольная группа (n=32)	35,4±0,03	8,4±1,3

Примечание. Достоверность различий в таблицах 1-3 обозначена следующим образом: * - p<0,01 по сравнению с контрольной группой; # - p<0,01 по сравнению с второй группой пациентов. У лиц контрольной группы фиксировали нормальную температуру слизистой оболочки ротовой полости в области моляров и премоляров верхней челюсти.

Таблица 2

Динамика уровней С-реактивного белка в ротовой жидкости пациентов с пластикой ороантрального сообщения, отнесенных к разным группам (M±m)

Группа	С-реактивный белок, мкг/мл		
	До операции	3 сутки после операции	7 сутки после операции
Первая группа пациентов (n=46)	0,56±0,07*	0,70±0,09*#	0,27±0,04#
Вторая группа пациентов (n=14)	0,64±0,08*	1,81±0,12*	0,95±0,09*
Контрольная группа (n=32)	0,21±0,03		

У пациентов второй группы на 3 сутки после операции по закрытию ОАС уровни СРБ и ПКТ в ротовой жидкости значительно возросли (соответственно в 2,8 и 2,5 раза по сравнению с их значениями перед операцией), при этом нормальные величины они превышали в среднем соответственно в 8,6 и 8,4 раза, а значения этих показателей у пациентов первой группы – в среднем соответственно в 2,6 и 2,3 раза. На 7 сутки после операции у пациентов данной группы зарегистрировано статистически значимое падение концентрации СРБ и ПКТ в ротовой жидкости по сравнению с показателями на 3 сутки после операции (в среднем оно снизилось соответственно в 1,9 и 1,8 раза), однако относительно нормы эти показатели продолжали оставаться существенно повышенными (в среднем соответственно в 4,5 и 4,7 раза).

Таблица 3

Динамика уровней прокальцитонина в ротовой жидкости пациентов с пластикой ороантрального сообщения, отнесенных к разным группам (M±m)

Группа	Прокальцитонин, нг/мл		
	До операции	3 сутки после операции	7 сутки после операции
Первая группа пациентов (n=46)	0,31±0,05*	0,47±0,08*#	0,19±0,03#
Вторая группа пациентов (n=14)	0,43±0,08*	1,09±0,15*	0,61±0,05*
Контрольная группа (n=32)	0,13±0,03		

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с перфорацией дна верхнечелюстной пазухи, возникшей при удалении первых или вторых моляров, существенное (не менее, чем в 2 раза) повышение концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в ротовой жидкости на 3 сутки после операции по закрытию ороантрального сообщения может служить предиктором повышенного риска развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Предлагаемый подход к ранней оценке повышенного риска таких осложнений позволит ле-

чаще врачу назначать превентивные лечебные мероприятия и тем самым сократить восстановительный период, а также повысить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Аржанцев А.П. Рентгенологические проявления воспалительных процессов в верхнечелюстных пазухах, вызванных одонтогенными факторами // REJR. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 16–28.
2. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 688 с.
3. Гулюк А.Г. Клинический опыт хирургического лечения стойких ороантральных свищей / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 63–67.
4. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей / Е.Л. Лаберко, А.Г. Талалаев, М.Р. Богомилский [и др.] // Вестник отоларингологии. – 2015. – № 2. – С. 40–44.
5. D-лактат, С-реактивный белок, прокальцитонин в дифференциальной диагностике инфекционных поражений центральной нервной системы / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, К.М. Кубраков [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – № 1. – С. 27–38.

УДК 575.174.015.3.616-006.04

Марковский А.В.

**АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

В ходе молекулярно-генетического тестирования у больных с пролиферативными заболеваниями молочной железы было установлено влияние рискованных аллелей *MTR2756G* и *MTRR66G* на уровень гомоцистеина как в опухолевой ткани молочной железы, так и в сыворотке крови, особенно при их сочетанном носительстве у больных раком молочной железы, а также установлена ассоциация аллели *MTR2756A* и генотипа *MTHFR1298AC*, особенно их комбинации *MTHFR1298ACxMTR2756A*, с более высоким риском развития доброкачественных образований молочной железы. Полученные результаты свидетельствуют об определенном вкладе изученных полиморфизмов, особенно их аддитивного эффекта в риск развития пролиферативных заболеваний молочной железы.

Ключевые слова: пролиферативные заболевания молочной железы, генетический полиморфизм, концентрация гомоцистеина

Markovsky A.V.

**ADDITIVE EFFECT OF POLYMORPHISM OF FOLATE METABLE PROTEIN GENES
IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DISEASES OF THE BREAST**

Chita State Medical Academy (Chita, Russia)

In the course of molecular genetic testing in patients with proliferative diseases of the breast, the influence of the risk alleles *MTR2756G* and *MTRR66G* on the level of homocysteine, both in the tumor tissue of the mammary gland and in the blood serum, was established, especially when they are combined carriage in patients with breast cancer, and the association of the *MTR2756A* allele and the *MTHFR1298AC* genotype, especially their combination *MTHFR1298AC x MTR2756A*, with a higher risk of developing benign breast masses was also established. The results obtained indicate a certain contribution of the studied polymorphisms, especially their additive effect on the risk of developing proliferative diseases of the breast.

Key words: proliferative disease of the breast, genetic polymorphism, homocysteine concentration

Среди генетических факторов, особое внимание заслуживают полиморфизмы генов метаболизма фолатов, которые приводят к снижению каталитической активности метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*), метионинсинтаза-редуктазы (*MTRR*) или метионин-синтазы (*MTR*), оказывая существенное влияние на развитие гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Гены белков фолатного цикла характеризуются наличием большого количества точковых полиморфизмов и высокой их распространенностью среди населения, сравнимой с числом впервые в жизни установленных диагнозов рака молочной железы (РМЖ) в России (69095 случаев на 2016 г.), что может обуславливать высокую опасность возникновения данного заболевания в различных популяциях [1]. Актуальна эта проблема и для Забайкальского края, где рак молочной железы также является ведущей локализацией среди злокачественных опухолей у женщин, а процент не имеющих «рисковых» аллелей полиморфизма генов системы метаболизма фолатов очень низкий (2,1%). Стоит отметить и высокую частоту носительства сразу нескольких полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма, т. е. наследственную предрасположенность полигенного характера, составляющую 81,4% для Забайкальской популяции [2].

Однако на сегодняшний день, недостаточно данных о сочетанном носительстве полиморфных вариантов генов фолатного обмена, ассоциированных с ГГЦ, а также их прогностической значимости как ранних молекулярных маркеров у онкологических больных и, в частности, при РМЖ, уверенно занимающего в структуре онкологической заболеваемости женского населения первое место. Понимание наследственных причин возникновения РМЖ позволит более дифференцированно под-

ходить к вопросам профилактики возникновения и рецидива данного заболевания, что является наиболее эффективным способом снижения заболеваемости и смертности от данной патологии.

Цель. Изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного цикла с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы в Забайкалье.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ) - фибroadеномой, фиброзно-кистозной мастопатией и 122 пациентки с раком молочной железы в возрасте $56 \pm 10,0$ лет, проходивших обследование и лечение в хирургическом отделении опухолей молочной железы ГУЗ «Забайкальского краевого онкологического диспансера». Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу (КГ) составили 142 здоровых женщины Забайкальского края в возрасте $40,2 \pm 9,5$ лет, считающих себя относительно здоровыми на момент исследования (без острых или обострения хронических заболеваний, в том числе онкологической патологии).

Определение общего гомоцистеина осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, при этом в сыворотке крови по методу А.А. Zhloba, Е.Л. Blashko [3], а в супернатанте гомогената ткани по методу Raijmakers et al. [4] с небольшими модификациями. В качестве материала исследования служили образцы опухолевой ткани молочной железы, полученные во время операции, а также секционный материал 16 образцов неизменной ткани молочной железы здоровых женщин, погибших в результате несчастного случая или не от онкологических заболеваний (Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Краевое патологоанатомическое бюро, г. Чита). Полученный результат в сыворотки выражали в мкмоль/л, а в тканях - нмоль/мг ткани.

Экстракцию ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили посредством комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия), согласно инструкции производителя. Генотипирование для выявления полиморфизма *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия)) с использованием набора «Генетика Метаболизма Фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 6.0. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (OR). Межгенные взаимодействия анализировали при помощи программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction [http://www. multifactor dimensionality reduction.org](http://www.multifactor dimensionality reduction.org)). Посредством сравнительного анализа парных комбинаций генотипов между группами и расчета OR оценивалось накопление определённых сочетаний среди исследуемых клинических групп. При проведении описательной статистики вычисляли медиану и процентиля (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена (rs).

Результаты и обсуждение. В результате исследования полиморфизма генов белков фолатного цикла обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди-Вайнберга. В сравнении с контрольной группой, у больных РМЖ частоты генотипов и аллелей исследуемых генов не отличались, а у пациенток с ДОМЖ, напротив, имели отчетливые различия по генотипу *MTHFR*1298AC ($p=0,0162$) и аллелю *MTR*2756A ($p<0,05$). Причем, относительная вероятность выявления генотипа *MTHFR*1298AC у больных данной группы возрастала в 2,4 раза [CI95%:1,29-4,45], а относительный риск развития ДОМЖ у носителей *MTHFR*1298AC был больше в 1,8 раза [CI95%:1,19-2,80] в сравнении с контролем. Относительная вероятность выявления аллеля *MTR*2756A у больных в сравнении со здоровыми была выше в 1,9 раза [CI95%:0,99-3,49], а риск развития ДОМЖ *MTR*2756A составил 1,2 раза [CI95%:1,02-1,34]. Таким образом, носительство генотипа *MTHFR*1298AC и аллеля *MTR*2756A, вероятно, создает неблагоприятный генетический фон и может являться существенным предикторным фактором в отношении развития ДОМЖ.

Стоит отметить, что частота носительства данных полиморфизмов (*MTHFR1298AC* (54,2%) и *MTR2756A* (88,3%)) превышала общепопуляционные показатели [5].

Уровень сывороточного гомоцистеина у обследованных нами пациенток с ДОМЖ и с РМЖ достоверно отличался как в сравнении с контрольной группой, так и между собой. Сравнительная гипергомоцистеинемия в нашем исследовании определялась в 40% случаев при РМЖ и в 24% при ДОМЖ. При этом важно отметить, что нормальным уровнем ГЦ для женщин репродуктивного возраста считается 4,5–7,9 мкмоль/л [6].

При изучении содержания сывороточного ГЦ в зависимости от носительства отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла внутри исследуемых групп достоверной ассоциации не выявлено. Однако различия между группами больных ПЗМЖ, носителей изучаемых генотипов, и контролем были. Так, среди пациенток с ДОМЖ у носителей генотипа *MTHFR1298AA* и *MTRR66GG* выявлен более высокий уровень ГЦ ($p < 0,05$), превышающий на 10% и 14% соответственно, данный показатель в сравнении с контролем. У больных РМЖ наблюдается аналогичная ситуация как среди носителей нормального гомозиготного генотипа *MTHFR677CC*, *MTHFR1298AA*, *MTR2756AA* и *MTRR66AA*, так и рискованного - *MTRR66GG* и *MTHFR677TT*, с наибольшей концентрацией ГЦ у обладателей последнего (28%), в остальных случаях он варьировал от 12,6% до 22%.

Также и в клинических подгруппах при сравнении концентрации сывороточного ГЦ у носителей одноименных аллелей одного полиморфизма выявлено достоверное различие в случае с полиморфизмом *MTHFR677T*, где у лиц больных РМЖ гомозиготных по рискованному аллелю уровень ГЦ превышал на 17,7%, а по дикому аллелю на 10,5% в сравнении с соответствующим аллелем у пациенток с ДОМЖ. Стоит отметить, что данная мутация, *S677T* гена *MTHFR*, является самой распространенной в популяции генетической предпосылкой ГЦ [7].

Также нами была предпринята попытка разделить пациентов на носителей наиболее благоприятных и неблагоприятных аллелей, влияющих на уровень ГЦ. При этом у больных РМЖ было выявлено мультигенное наследование аллелей в виде двухлокусной комбинации *MTR2756G x MTRR66G* и четырехлокусных моделей *MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A* и *MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A*, ассоциированных с максимальным увеличением уровня сывороточного ГЦ (10,0 [9,0;12,9] мкмоль/л ($p < 0,05$)) среди всех исследуемых групп.

В дополнении к изучению содержания сывороточного ГЦ у больных ПЗМЖ было проведено его определение и в опухолевой ткани МЖ, где по сравнению с контролем у больных РМЖ значимых различий не выявлено, а в группе с ДОМЖ отмечено его двукратное повышение ($p < 0,05$). Анализ взаимосвязи изучаемых полиморфизмов генов фолатного обмена с концентрацией ГЦ в опухолевой ткани МЖ выявил ассоциацию *MTR2756G* аллеля у больных РМЖ с повышением (на 52% ($p < 0,05$)), а у пациенток с ДОМЖ и аллелем *MTRR66G*, напротив, со снижением ГЦ (в 3,2 раза ($p < 0,05$)).

При сравнении концентрации ГЦ опухолевой ткани в двух клинических подгруппах относительно носительства одноименных аллелей одного полиморфизма генов белков фолатного цикла, у больных РМЖ отмечены более низкие значения концентрации ГЦ, причем у носителей аллеля *MTR2756A* - в 2 раза, *MTHFR1298A* - в 2,9 раз, а у *MTRR66A* - в 4,8 раза по сравнению с уровнем данного показателя у пациенток с ДОМЖ ($p < 0,05$).

Изучение корреляционных взаимосвязей между значениями ГЦ в сыворотке крови и опухолевой ткани молочной железы у больных ПЗМЖ, и в группе контроля не выявило достоверных различий, также, как и зависимости от отягощенности патологией сердечно-сосудистой системы. Возможно это обусловлено влиянием неопластического процесса, который может вызывать нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме.

Таким образом, носительство определенных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла и в большей степени их аддитивный эффект играют значимую роль в нарушении метаболизма гомоцистеина, что в конечном счете может быть фактором повышенного риска в отношении развития пролиферативных заболеваний молочной железы. Оценка данных факторов, особенно у больных РМЖ, где показан наиболее высокий уровень ГЦ, представляет практический интерес в каждом конкретном случае онкозаболевания и может быть использована для выделения

особых групп риска. Однако необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день вопрос о роли ГГЦ в развитии ПЗМЖ является малоизученным, и особенно - в отечественной литературе. При этом большинство авторов считают, что проканцерогенный потенциал ГЦ реализуется только при наличии других наследственных и/или приобретенных факторов риска [8, 9], а генетические изменения, наблюдаемые при раке и доброкачественных образованиях молочной железы в целом схожи, чего в нашем исследовании не наблюдается.

Выводы. Проведенное нами исследование не выявило явной ассоциации отдельных полиморфных локусов С677Т и А1298С в гене *MTHFR*, А66G в гене *MTRR*, А2756G в гене *MTR* с уровнем гомоцистеина в крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы. Однако у пациентов, генотип которых характеризовался сочетаниями полиморфных аллелей *MTR2756G x MTRR66G*, а также *MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A* и *MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A* отмечался более высокий уровень гомоцистеина в крови, в частности у больных раком молочной железы. Несмотря на то, что выделенные в данной работе генетические полиморфные кандидаты не являются абсолютно детерминирующими, а лишь способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона для ГГЦ, который усугубляется опухолевым ростом, весьма вероятно, что совокупное носительство найденных нами SNP-комплексов предиктивных аллелей в различных сочетаниях может влиять на прогноз при ПЗМЖ. Будут ли они значимы как этиологический фактор – требует дальнейшего изучения, но эти знания помогут изменить сущность патофизиологического понимания проблемы, что в дальнейшем может отразиться на лечении и профилактике данной патологии.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-234-6.
2. Марковский А.В. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы / А.В. Марковский, Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков. – DOI 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55 // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 16 (2). – С. 50–55.
3. Zhloba A.A. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection / A.A. Zhloba, E.L. Blashko // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2004. – Vol. 800 (1-2). – P. 275–280.
4. Rajmakers M.T.M. Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues / M.T.M. Rajmakers, E.A.P. Steegers, W.H.M. Peters // Human Reproduction. – 2001. – Vol. 16 (11). – P. 2445–2450.
5. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки / А.Н. Шилова, О.С. Шкода, В.В. Ломиворотов [и др.]. – DOI 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208 // Российский онкологический журнал. – 2017. – № 22 (4). – С. 203–208.
6. Foy P. Thrombophilia: 2009 Update / P. Foy, S. Moll. – DOI 10.1007/s11936-009-0012-x // Curr Treat Options Cardio Med. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 114–128.
7. Pasta L. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies / L. Pasta, F. Pasta, M. D'Amico. – DOI 10.1016/j.jceh.2015.11.002 // J Clin Exp Hepatol. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 10–14.
8. Ray J.G. Hyperhomocysteinemia: no longer a consideration in the management of venous thromboembolism / J.G. Ray. – DOI 10.1097/MCP.0b013e328307ee38 // Curr Opin Pulm Med. – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 369–373.
9. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.В. Исакова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – № 2. – С. 90–98. – Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/2/12.pdf> (дата обращения: 17.09.2020).

УДК: 616-092:616.71-001.514

Миронова О.Б., Гусев К.А., Усков С.А., Старосельников А.Н.
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В работе рассмотрены механизмы развития воспалительных осложнений и нарушений консолидации при переломах длинных костей конечностей, основанные на влиянии полиморфных молекул генов цитокинов (TNF α (G-308A), гена IL-4(C 589T), гена IL-10(G-1082A, C-592A, C-819T), TGF β ₁(Arg-25Pro) и EGFR(A-2073T)). В I исследование включено 163 пациента в возрасте от 20 до 40 лет (по ВОЗ) с переломами костей конечностей: I группу составили 83 больных с неосложненным течением переломов. II группа (n=80) – с воспалительными осложнениями (нагноения в раннем послеоперационном периоде (n=31) и развитие хронического остеомиелита (n=49)). II исследование составили 108 пациентов аналогичного возраста: I группа - 62 пациента с неосложненным течением переломов, II группа - 46 больных с нарушением консолидации переломов по типу замедленной консолидации. Контрольную группу составили 100 пациентов аналогичного возраста, национальности и ареала проживания. Отмечено, что важную роль в развитии воспалительных осложнений при переломах играет наличие генотипа -308A/A гена TNF α и генотипа -589T/T гена IL-4, тогда как носительство генотипа -25Pro/Pro гена TGF β ₁ и генотипа -2073T/T гена EGFR способствует замедлению репаративных процессов костной ткани.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, цитокины, переломы

Mironova O.B., Gusev K.A., Uskov S.A., Staroselnikov A.N.
**PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT
IN FRACTURES OF THE LONG BONES OF THE EXTREMITIES**
Chita state medical academy, Chita, Russia

Abstract. The article discusses the mechanisms of development of inflammatory complications and consolidation disorders in fractures of the long bones of the extremities, based on the influence of polymorphic molecules of cytokine genes (TNF α (G308A), IL-4 gene (C589T), IL-10 gene (G1082A, C592A, C819T), TGF β ₁(Arg25Pro) and EGFR(A2073T)). Study I included 163 patients aged 20 to 40 years (according to WHO) with limb fractures: group I consisted of 83 patients with uncomplicated fractures. Group II (n=80) - with inflammatory complications (suppuration in the early postoperative period (n=31) and the development of chronic osteomyelitis (n=49)). Study II consisted of 108 patients of the same age: Group I - 62 patients with uncomplicated fractures, Group II - 46 patients with impaired consolidation of fractures by the type of delayed consolidation. The control group consisted of 100 patients of the same age, nationality and area of residence. It was noted that the presence of the -308A/A genotype of the TNF α gene and the -589T/T genotype of the IL-4 gene plays an important role in the development of inflammatory complications in fractures, while the carriage of the -25Pro/Pro genotype of the TGF β ₁ gene and the -2073T/T genotype of the EGFR gene contributes to slowing down the reparative processes of bone tissue.

Key words: polymorphism, genes, cytokines, fractures

В современных условиях осложнения (гнойно-воспалительные, нарушения консолидации) при переломах костей конечностей остаются сложной и до конца не решенной проблемой. В развитии, течении и исходе патологического процесса при травматической болезни важную роль играют многие факторы, в том числе и наследственные (генетические). Развитие осложнений при переломах ведет не только к ухудшению морального и физического состояния пациента, но и к значимой экономической нагрузке при их лечении. К сожалению, изучение генетических аспектов развития заболеваний и осложнений практически не нашло отражения в отечественной травматологии и ортопедии

дии, что требует более детального их рассмотрения. Изыскания генов, играющих важную роль в развитии данных осложнений при травматической болезни, является перспективной задачей, решение которой способствует раскрытию новых данных о их патогенезе, что в конечном итоге позволит не только прогнозировать их развитие, но и проводить необходимые персонализированные профилактические мероприятия [1-15].

Цель исследования – выявить персонализированные патогенетические механизмы развития воспалительных осложнений и нарушений консолидации у пациентов с переломами длинных костей конечностей.

Материалы и методы. Выполнено комплексное обследование 163 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет (по ВОЗ) с переломами костей конечностей: I группу составили 83 больных с неосложненным течением переломов. II группа (n=80) – с воспалительными осложнениями. Данная группа разделена на 2 подгруппы - 1 подгруппа – нагноения в раннем послеоперационном периоде (n=31); 2 подгруппа (n=49) – развитие хронического травматического остеомиелита в позднем послеоперационном периоде. Следующим этапом нами обследовано 108 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет (по ВОЗ) с переломами длинных костей конечностей: I группу составили 62 пациента с неосложненным течением переломов. II группа - 46 больных с нарушением консолидации переломов по типу замедленной консолидации. Критерием исключения из групп являлось наличие острых или хронических сопутствующих заболеваний. Распределение групп больных по локализации и характеру переломов длинных костей нижних конечностей осуществляли по классификации М.Е. Мюллера и соавт. (1996). Пациенты были сопоставимы по возрасту, нозологическим формам и распространенности патологического процесса, а также проводимым способам лечения. Консервативное лечение пациентов осуществлялось согласно действующим руководствам (2018). Отдельно для каждой серии исследования, связь данных анамнеза, клинических показателей, результатов лабораторного и инструментального обследования с осложнениями как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде оценивалась в многофакторной прогностической регрессионной модели, включающей различные показатели, исследованные при поступлении больных в стационар, в последующем на 2, 5, 10 и 90 сутки посттравматического периода. Регрессионная модель охватывала: 1. Лабораторные данные: показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) и лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ); цитокины (IL1 α , IL1 β , ФНО α , IL-4, IL-10, TGF α , TGF1 β), параметры адениловой (АТФ, АДФ, АМФ) и антипротеазной систем (α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин); значения системы «ПОЛ-антиоксиданты» (конъюгированные диеновые структуры, кетодиены и сопряженные триены, ТБК-активные продукты, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность). Исследование вышеуказанных параметров производилось стандартными методами. 2. Генетические исследования (полиморфные маркеры гена TNF α (G-308A), гена IL-4(C 589T), гена IL-10(G-1082A, C-592A, C-819T), гена TGF β_1 (Arg25Pro) и гена EGFR(A2073T), осуществляли помощью наборов праймеров «Литех»-«SNP» (Москва). 3. Инструментальные методы: лазерная доплеровская флоуметрия (показатели микроциркуляторного русла); рентгенологическое исследование [13]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA» (Stat Soft, USA). Предсказание значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществлялось с помощью множественного регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [11, 15].

Результаты. Используемый многомерный (пошаговый с включением) регрессионный анализ выявил высокую связь генотипа -589T/T гена *IL4* с развитием воспалительных осложнений у пациентов как в раннем, так и в позднем периоде травмы. Точность данного анализа значимо увеличивалась при добавлении генотипа -308A/A гена *TNF α* , тогда как другие показатели статистически значимого влияния на прогноз не оказали. Коэффициент (K) корреляции (множественный) регистрировался на уровне 0,983, K детерминации (R^2) составил 0,966, а уровень значимости регрессионной модели составил $< 0,0000001$. Генотип -589T/T гена *IL4* оказался наиболее важным прогностическим фактором при развитии как ранних (нагноения), так и поздних (остеомиелит) воспалительных осложнений при переломах (риск увеличен в 56 раз). Генотип -308A/A гена *TNF α* – также вносит существенный вклад

в диагностику воспалительного процесса (риск повышается в 44 раза). Полученная прогностическая модель имеет достаточно высокую чувствительность и достоверность ($p < 0,0000001$). О данном факте свидетельствует не только высокая степень соответствия эмпирическим данным (R^2), линейная подчиненность факторов влияния и отклика, т. е. развития осложнения (К), но и учтенные параметры влияния на осложнения, которых выявлено всего два (скорректированный R^2 не отличается от исходного). Наиболее близко связанным с развитием замедленной консолидацией переломов длинных костей конечностей у пациентов оказалось выявление генотипа *-25Pro/Pro* гена *TGFβ₁* (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных о гомозиготной мутации гена *EGFR-2073A>T* (шаг 2). При добавлении других показателей, в дополнение к уже отобранным, нарастания значимой прогностической мощности не отмечалось. Значение множественного коэффициента корреляции составило 0,985, коэффициент детерминации (R-квадрат) - 0,967. Уровень значимости регрессионных моделей составил меньше 0,0000001 [11, 15].

Важность молекулярно-генетических изысканий с целью диагностики различных осложнений в современной медицине не вызывает сомнений. Так, в предыдущих исследованиях нами установлено, что *A/A* генотип гена *TNFα* (*G-308A*) может использоваться не только в качестве неблагоприятного прогностического критерия в развитии гнойно-воспалительных осложнений в позднем послеоперационном периоде, но и в оценке тяжести их течения, поскольку у носителей мутации по гомозиготному типу отмечено более тяжелое и длительное течение раневой инфекции [1, 11]. Аналогичные данные получены и при исследовании полиморфизма гена *IL-4* (*C 589T*) [11, 12]. Однако, при рассмотрении прогностической важности полученных критериев одновременно у групп пациентов как с ранними, так и с поздними воспалительными осложнениями (травматическим остеомиелитом) при переломах и включении их в множественную регрессионную модель выявлено два наиболее значимых показателя - генотип *-589T/T* гена *IL4* и генотип *-308A/A* гена *TNFα*, что может говорить о высокой прогностической значимости сочетания носительства данных мутантных генотипов [1, 11].

Генотип *-25Pro/Pro* гена *TGFβ₁* оказался наиболее важным прогностическим фактором в нарушении консолидации при переломах (риск увеличен в 53 раза). Генотип *-2073T/T* гена *EGFR* – также вносит существенный вклад в диагностику нарушений репарации костной ткани (риск повышается в 39 раз). Рассматривая влияние наследственного фактора на течение репаративных процессов костной ткани при переломах отмечено, что носительство генотипа *-25Pro/Pro* гена *TGFβ₁-25Arg>Pro* приводит к уменьшению экспрессии кодируемого белка (*TGFβ₁*), что в свою очередь способствует дезорганизации процессов ремоделирования костной ткани и тем самым замедляет консолидацию переломов. Что касается гена *EGFR*, то его влияние в настоящее время активно исследуется при злокачественных новообразованиях, хотя и имеются единичные исследования при переломах длинных костей [4, 6, 13, 15]. Учитывая полученные результаты, мы предлагаем модифицированную схему некоторых патогенетических механизмов развития воспалительных осложнений и нарушений консолидации при переломах (рис. 1).



Рис. 1. Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов развития осложнений (воспалительных, нарушений консолидации) при переломах длинных костей.

Заключение. Информативным показателем развития воспалительных осложнений как в раннем, так и в позднем периоде травматической болезни (в том числе и хронического травматического остеомиелита) является выявление генотипа -308A/A гена *TNFα* и генотипа -589T/T гена *IL-4*, тогда как выявление генотипа -25Pro/Pro гена *TGFβ1* и генотипа -2073T/T гена *EGFR* имеет высокую прогностическую ценность при нарушении консолидации переломов.

Список литературы

1. Влияние полиморфизма гена *TNFα*-308G>A на экспрессию *TNFα* у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае / А.М. Миromanов, О.Б. Миронова, Н.А. Миromanова, М.В. Трубицын // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1, Ч. 4. – С. 783–788.
2. Диагностика гнойных осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей / А.М. Миromanов, Е.В. Намоконов, О.Б. Миронова [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – № 5. – С. 56–59.
3. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с переломами длинных трубчатых костей и хроническим остеомиелитом / А.М. Миromanов, А.В. Солпов, Н.А. Миromanова [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2009. – № 1. – С. 29–32.
4. Миromanов А.М. Влияние полиморфизма гена *TGFβ1*-25Arg>Pro на экспрессию ростового фактора *TGFβ1* у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Миromanов, К.А. Гусев, Н.А. Миromanова // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1-5. – С. 1008–1012.
5. Миromanов А.М. Доклиническая диагностика хронического травматического остеомиелита при переломах длинных костей конечностей / А.М. Миromanов, Д.Ю. Борзунов // *Гений ортопедии*. – 2012. – № 4. – С. 21–23.
6. Миromanов А.М. Полиморфизм гена *TGFβ1* (Arg25Pro) и гена *EGF* (A2073T) у больных с нару-

- шением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10, Ч. 7. – С. 1360–1364.
7. Мироманов А.М. Прогнозирование инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с переломами длинных трубчатых костей / А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова, Е.В. Намоконов // *Травматология и ортопедия России*. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 88–90.
 8. Мироманов А.М. Современные подходы к классификации переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, А.А. Герасимов, Е.В. Намоконов // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2011. – № 4. – С. 760–763.
 9. Мироманов А.М. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде / А.М. Мироманов, С.А. Усков // *Гений ортопедии*. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
 10. Патоморфологическая оценка клинической эффективности применения диметилселенита при лечении ран в эксперименте / М.Н. Лазуткин, Е.В. Намоконов, А.М. Мироманов [и др.] // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2011. – № 3. – С. 571–573.
 11. Персонализированные аспекты развития воспалительных осложнений при переломах костей конечностей / А.М. Мироманов, М.В. Трубицын, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова // *Политравма*. – 2017. – № 2. – С. 37–41.
 12. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, С.А. Усков [и др.] // *Врач-аспирант*. – 2013. – № 5.3 (60). – С. 434–440.
 13. Полиморфизм гена EGFR-2073A>T и экспрессия ростового фактора EGF у больных с нарушением консолидации переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский // *Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание*. – 2016. – № 3. – С. 25–29. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2> (дата обращения: 20.09.2020).
 14. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений при открытых переломах длинных трубчатых костей / А.М. Мироманов, А.А. Герасимов, Е.В. Намоконов, Н.А. Мироманова // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2009. – № 3. – С. 57–60.
 15. Современные подходы к диагностике нарушений консолидации при переломах / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков [и др.] // *Гений ортопедии*. – 2017. – № 1. – С. 12–15.

УДК: 616-092.18

Михайличенко Ю.В., Цыбиков Н.Н.

**РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Обзор посвящен дисфункции эндотелия в патогенезе формирования синдрома диабетической стопы и сахарного диабета 2 типа. Описана характеристика ключевых маркеров воспаления и влияние последних на эндотелий, а также межклеточные взаимодействия в очаге альтерации и перифокально.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, маркеры воспаления, дисфункция эндотелия

Mikhailichenko Yu.V, Tsybikov N.N.

**THE ROLE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE PATHOGENESIS
OF DIABETIC FOOT SYNDROME**

Chita state medical Academy Chita, Russia

Abstract. The review is devoted to endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic foot syndrome and type 2 diabetes. The characteristics of key markers of inflammation and their effect on the endothelium, as well as intercellular interactions in the alterative focus and perifocally, are described.

Key words: diabetic foot syndrome, markers of inflammation, endothelial dysfunction

Несмотря на интенсивные исследования сахарного диабета 2 типа (СД), механизмы развития синдрома диабетической стопы (СДС) пока полностью не обозначены. Вследствие этого интенсивно продолжаются поиск и изучение других причин, в частности, процессов сосудистого воспаления, ускоряющих и усугубляющих развитие поражения сосудов и их осложнений, что определяет актуальность изучаемой проблемы [1].

В настоящее время эндотелий признан органом внутренней секреции и по количеству выделяемых веществ находится на первом месте в организме [2]. В условиях нормы эндотелиоциты инкретируют огромное количество биологических веществ, которые оказывают мощное паракринное и системное влияние. В условиях альтерации эндотелий коренным образом меняет инкреторную активность и косвенно привлекает в очаг повреждения другие клеточные структуры, одной из функций которых является дегрануляция [3]. К некоторым инкретируемым веществам относятся: миоглобин, сывороточный кальпротектин, желатиназа – ассоциированный липокаин, матриксные металлопротеиназы 2 и 9, остеопонтин, миелопероксидаза, сывороточный белок, белок связывающий инсулиноподобный фактор роста – 4, С – реактивный белок, молекулы межклеточной адгезии, Cistatin – С. В связи с этим, изучение этих маркеров будет способствовать формированию новых звеньев патогенеза, и, как следствие, обозначению терапевтических мишеней для лечения и профилактики синдрома диабетической стопы.

В патогенезе формирования диабетической стопы немаловажную роль играет миоглобин, респираторный белок, который служит модельной системой в различных биологических областях. Его основная функция заключается в доставке и хранении O_2 в сердце и скелетных мышцах, а также кумулирует оксида азота (NO) и детоксикацию активных форм кислорода (ROS) [4].

Реакция Майяра генерирует белковые модификации, которые могут накапливаться во время гипергликемии и могут иметь воспалительный характер. Протеасома является одной из основных внутриклеточных систем, участвующих в протеолитической деградации модифицированных белков, но ее роль в деградации гликированных белков практически не изучена. В этом исследовании были проанализированы химические и структурные изменения гликированного миоглобина и его деградация протеасомой [5].

Миоглобин гликировали различными концентрациями глюкозы, включая физиологические концентрации последней. Кроме того, было проведено сшивание белка с метилглиоксалью (MGO). Гликированный миоглобин химически охарактеризован по содержанию продуктов прогрессирующего гликирования (AGE), а модификации и их структурные варианты были связаны с протеасомной деградацией. Установлено, что гликирование белков само по себе не препятствует их протеасомной деградации, но степень гликирования и, следовательно, степень разветвления имеет первостепенное значение для протеолитического расщепления [6].

Установлено, что в клетках слабо гликированные белки являются губительными субстратами для протеасомы и продолжающееся гликирование усиливает протеасомную деградацию. Тем не менее, хроническое гликирование при определенных обстоятельствах, например, гипергликемия приводит к обширному образованию AGE и межмолекулярных сшивок, которые не могут быть разрушены протеасомой. Длительное гликирование может привести к накоплению AGE и потенциальному вредному воздействию, в частности повышенной пористости сосудистой стенки и нарушению процессов миграции форменных элементов в межклеточное пространство, что влечет за собой хроническое и затяжное течение процессов воспаления. При этом патофизиологическая роль гликированных, сшитых белков в клетках до конца не установлена и требуется ее дальнейшее изучение [7].

Сравнительно недавно установлено, что у пациентов с СД 2 типа имеют нарушения физической активности даже при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений. Одним из ключевых факторов, связанных с физической непереносимостью, является замедление поглощения кислорода во время субмаксимальных упражнений. Механизмы этой отсроченной адаптации во время упражнений неясны, но, вероятно, связаны с нарушениями кровотока в скелетных мышцах. Это исследование было проведено для сравнения реакций дезоксигенации скелетных мышц (дезоксигенированный гемоглобин / миоглобин [ННb]) и оценки кинетики микрососудистого кровотока у пациентов с СД 2 типа и здоровых людей после начала умеренной нагрузки [8].

У пациентов с СД 2 типа скелетные мышцы имеют некоторый дисбаланс относительно доставки и поглощения кислорода после начала упражнения, что предполагает замедленное увеличение кинетики микрососудистого кровотока в скелетных мышцах. Нарушение вазодилатации из-за дисфункции сосудов при СД 2 типа во время упражнений может способствовать этому явлению. Дальнейшее изучение механизмов, приводящих к нарушению доставки кислорода в мышцах, может способствовать разработке терапевтических мишеней для лечения СДС [9].

Особую роль в патогенезе диабетической стопы отводят матриксным металлопротеиназам (ММП –2, 9), которые представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы и включающие желатиназы, коллагеназы, стромелизины и мембраносвязанные ММП [10]. ММП тщательно изучались в течение почти 40 лет и первоначально была отмечена их роль в деградации внеклеточного матрикса (ECM) [11].

ММП–2 является коллагеназой IV типа и основным компонентом, структурированным как в базальной мембране, так и во внеклеточном матриксе [12]. ММП–9 также является коллагеназой IV типа и, как установлено, ускоряет инвазию и миграцию воспалительных клеток и сосудистых эндотелиальных нарушений, что связано с ухудшением воспалительного ответа [13]. ММП–2 и ММП–9 были определены как тесно связанные с острой воспалительной реакцией.

Важным биологическим эффектом коллагеназ является трансформация коллагена и нарушение его синтеза с формированием затяжных и вялотекущих процессов воспаления в межклеточном пространстве. Трансформация коллагеновых волокон способствует нарушению миграции клеток, деградации периферической иннервации, нарушению микроциркуляции и, как следствие, формированию стойких трофических нарушений в дистальных сегментах конечностей [14], что свойственно для синдрома диабетической стопы. Возможно, именно коллагеназы в комплексе с другими маркерами воспаления провоцируют хронизацию процесса воспаления у пациентов с сахарным диабетом. Соответственно, подробное изучение коллагеназ у больных с сахарным диабетом, вероятно, реализует новую терапевтическую мишень и расширит представления о патогенезе диабетической стопы.

Особую роль в современной научной литературе отводят ростовым факторам. В частности, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста – 4 (IGFBP–4), является членом семейства бел-

ков IGFBP. Он состоит из домена инсулиноподобный фактор роста (IGF) связывания и домена тиреоглобулина типа I [15]. IGFBP-4 связывает обе ИФР I и ИФР II степени. Процесс адгезии способствует экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток новых адгезивных белков, что запускает каскад межклеточных взаимодействий и провоцирует нарастающую эндотелиальную дисфункцию. IGFBP-4 меняет конформацию клеточной мембраны, что, в свою очередь, способствует пролиферации клеток и изменяет адекватное течение процессов воспаления. Недавно показано, что экспрессия IGFBP-4 коррелирует с несколькими типами рака [16].

Работами ученых-онкологов показано, что повышенная экспрессия IGFBP-4 имеет отношение к раковым клеткам. Доказана важная роль данного пептида в патогенезе онкопатологии у больных с раком молочной железы, толстой кишки, раком легких. При этом ученые единогласно пришли к мнению, что IGFBP-4 может явиться терапевтической мишенью в ингибировании роста и метастазирования опухолей, что определяет дальнейший прогноз у онкопациентов [17]. Не исключено, что неблагоприятное течение сахарного диабета и формирование его осложнений в виде синдрома диабетической стопы во многом зависит от экспрессии белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста – 4. Возможно, детекция его содержания в крови пациентов с сахарным диабетом расширит представления о патогенезе этого грозного заболевания и расширит возможности и успехи проводимой терапии.

В постоянной взаимосвязи с перечисленными маркерами находится и цистатин С (СС). СС - ингибитор цистеин-протеазы, который вырабатывается во всех ядродержащих клетках [18]. Установлено, что обострение почечной недостаточности провоцирует множество неблагоприятных последствий, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Постоянный мониторинг функции почек способствует более четкой и глубокой оценки течения сахарного диабета, поскольку СС указывает на функцию почек более точно нежели креатинин ввиду того, что СС значительно легче фильтруется нефронами, менее подвержен влиянию внешних факторов, таких как пол, раса и мышечная масса [19]. Кроме того, сывороточный СС является маркером атерогенеза. Недавно сообщалось о значительной корреляции между уровнем СС в сыворотке крови и атеросклерозом в группе лиц с нормальным или незначительным снижением функции почек [20]. Тем не менее, связь между сывороточным СС и атеросклерозом не изучена у пациентов с сахарным диабетом.

СС в сыворотке крови тесно связан с ригидностью сосудистой стенки и дисфункцией эндотелия, что указывает на высочайший риск развития атеросклероза у пациентов с СД 2 типа. СС более чувствителен к субклиническому атеросклерозу, чем другие показатели почечной функции, такие как креатинин и микроальбуминурия у людей с диабетом. Широко признано, что снижение почечной функции является фактором повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21].

Таким образом, с учетом современных представлений об эндотелии как нейроэндокринном органе, контролирующем свойства тромбогенности, тонуса, резистентности сосудов посредством синтеза и/или накопления медиаторов, вышеописанные сведения о динамике маркеров эндотелиальной дисфункции при синдроме диабетической стопы позволяют рассматривать изменения его функционального состояния в качестве одного из ключевых и наиболее ранних звеньев патогенеза. Перспективы улучшения клинических результатов лечения синдрома диабетической стопы могут быть связаны с дальнейшим изучением механизмов нарушения структуры и функции эндотелия, определением эффективных прогностических маркеров и значимых мишеней патогенетически обоснованной лекарственной терапии, оптимизации хирургической тактики лечения.

Список литературы

1. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (3). – С. 194–200.
2. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.

3. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium / S. Moncada, A.G. Herman, E.A. Higgs, J.R. Vane // *Thrombosis Res.* – 1977. – Vol. 11. – P. 323–44.
4. Proteasomal degradation of glycosylated proteins depends on substrate unfolding: Preferred degradation of moderately modified myoglobin / J. Raupbach, C. Ott, J. Koenig [et al.]. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.024 // *Biol Med.* – 2019. – Nov 22. – P. pii: S0891-5849(19)31230-4.
5. Hellwig M. Baking, ageing, diabetes: a short history of the Maillard reaction / M. Hellwig, T. Henle. – DOI 10.1002/anie.201308808 // *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53. – P. 10316–10329.
6. Jung T. The proteasomal system / T. Jung, B. Catalgol, T. Grune. – DOI 10.1016/j.mam.2009.04.001 // *Mol. Asp. Med.* – 2009. – Vol. 30. – P. 191–296.
7. Structural and functional alterations of myoglobin by glucose-protein interactions / Y. You, F. Liu, K.J. Du [et al.]. – DOI 10.1007/s00894-014-2358-6 // *J. Mol. Model.* – 2014. – Vol. 20.
8. PHD Skeletal Muscle Deoxygenation After the Onset of Moderate Exercise Suggests Slowed Microvascular Blood Flow Kinetics in Type 2 Diabetes / A. Timothy, P.H.D. Bauer, E.B. Jane [et al.]. – DOI 10.2337/dc07-0843 // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2880–2885.
9. Effects of type II diabetes on muscle microvascular oxygen pressures / D.J. Padilla, P. McDonough, B.J. Behnke [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 187–195.
10. Antroquinonol from *Antrodia camphorata* suppresses breast tumor migration/invasion through inhibiting ERK-AP-1- and AKT-NF- κ B-dependent MMP-9 and epithelial-mesenchymal transition expressions / W.T. Lee, T.H. Lee, C.H. Cheng [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 33–41.
11. Gialeli C. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting / C. Gialeli, A.D. Theocharis, N.K. Karamanos. – DOI 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x // *FEBS J.* – 2011. – Vol. 278 (1). – P. 16–27.
12. Jobin P.G. New intracellular activities of matrix metalloproteinases shine in the moonlight / P.G. Jobin, G.S. Butler, C.M. Overall. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2017.05.013 // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* – 2017. – Vol. 1864 (11 Pt A). – P. 2043–2055.
13. Halade G.V. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation / G.V. Halade, Y.F. Jin, M.L. Lindsey. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.03.009 // *Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 139. – P. 32–40.
14. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases / J. Kurzepa, A. Madro, G. Czechowska [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2014. – Vol. 13. – P. 570–9.
15. IGFBP-4 is a candidate serum biomarker for detection and surveillance of early stage epithelial ovarian cancer / R.A. Mosig, M. Lobl, E. Senturk [et al.]. – DOI 10.1186/1757-2215-5-3 // *Journal of Ovarian Research.* – 2012. – Vol. 20. – P. 5.
16. A: Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer / B. Györfy, P. Surowiak, J. Budczies, Lánckzy. – DOI 10.1371/journal.pone.0082241 // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 18, № 8 (12). – P. e82241.
17. Targeting lung cancer stem-like cells with TRAIL gene armed oncolytic adenovirus / Y. Yang, H. Xu, W. Huang [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.12397 // *J Cell Mol Med.* – 2015. – Vol. 19 (5). – P. 915–23.
18. Serum cystatin C is related to pulse wave velocity even in subjects with normal serum creatinine / S.H. Song, I.S. Kwak, Y.J. Kim [et al.] // *Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1895–1902.
19. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study / B.A. Perkins, R.G. Nelson, B.E. Ostrander [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1404–1412.
20. American College of Cardiology American Heart Association. – URL: <http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator>.
21. Serum cystatin C is associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: A retrospective study / Y.K. Chung, J.L. Young, K.W. Kim [et al.]. – DOI 10.1177/1479164117738156 // *Diab Vasc Dis Res.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 24–30.

УДК: 616-092.19

Морозов А.И.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТЕОМИЕЛИТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
Симферополь, Россия

Резюме. Изучался сравнительный анализ патофизиологических признаков остеомиелита большеберцовой кости. Продемонстрированы патофизиологические особенности остеомиелита. В результате разделения пациентов на две группы были определена тканевая перфузия в большеберцовой кости.

Ключевые слова: большеберцовая кость, консолидированный перелом, ложный сустав

Morozov A.I.

PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNS OF OSTEOMYELITIS OF THE TIBIA

Medical Academy named after S. I. Georgievsky Federal STATE Autonomous educational institution
"Crimea Federal University im. V. I. Vernadsky", Simferopol, Russia

Abstract. A comparative analysis of the pathophysiological signs of tibial osteomyelitis was studied. The pathophysiological features of osteomyelitis are demonstrated. As a result of dividing patients into two groups, tissue perfusion in the tibia was determined.

Key words: tibia, consolidated fracture, false joint

Введение. Остеомиелит гнойно-некротическим представляет собой гнойно-некротический процесс, развивающийся в кости и костном мозге, а также в окружающих их мягких тканях, вызываемый патогенными бактериями или микобактериями. Распространение гноя по кровеносным сосудам приводит к секвестрации кости, формируется база для хронической инфекции.

Цель. Осуществить сравнительный анализ патофизиологических проявлений остеомиелита большеберцовой кости, нейрогенно-трофический остеомиелит, посттравматический остеомиелит.

Методы исследования. Были обследованы 20 пациентов (средний возраст $45,4 \pm 4,9$ года, давность заболевания от 2 до 7 лет) с остеомиелитом большеберцовой кости (первая группа) и 50 пациентов (средний возраст $41,8 \pm 5,0$, давность заболевания от 6 месяцев до 5 лет) с остеомиелитом большеберцовой кости (вторая группа). Проведена оценка клинико-рентгенологической картины пациентов, выполнены физиологические и лабораторные исследования.

Результаты. У пациентов первой группы остеомиелитический очаг локализовался преимущественно на большеберцовой кости, у пациентов второй группы локализовался либо в зоне консолидированного перелома, либо ложного сустава [1]. Индекс массы тела пациентов первой группы составил $31,0 \pm 2,5$, во второй группе – $27,5 \pm 2,3$. У пациентов первой группы тканевая перфузия в тканях большеберцовой кости поврежденного сегмента относительно параметров была выше на 20-30%, чего не наблюдалось у пациентов второй группы [2]. Наблюдается тенденция к снижению локальной температуры на голени пораженной конечности у пациентов первой группы [3]. Концентрация фибриногена у пациентов первой группы была выше значений второй группы [4]. Активность костного изофермента кислой и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у пациентов первой группы была в пределах нормы, у пациентов второй группы – повышена [5].

Выводы. Таким образом, в результате проведенного исследования были выделены следующие патофизиологические особенности: нарушение микроциркуляции в тканях пораженного остеомиелитическим процессом сегменте, гиперкоагуляция и потеря нейротрофического контроля.

Список литературы

1. Патологическая физиология : учебное пособие / А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкий, Г.В. Порядин. – Москва : Медицина, 2016. – С. 48.

2. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах : учебное пособие / А.В. Атаман. – Москва : Медицина, 2017. – С. 62.
3. Зайко Н.Н. Патофизиология : учебное пособие / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – Москва : Медицина, 2015. – С. 35.
4. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии : учебное пособие. – Москва : Медицина, 2018. – С. 51.
5. Новицкий В.В. Патофизиология : учебное пособие / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 78.

УДК 159.91:616-05

Мурадимова А.Р., Усманова Д.Д., Садиков У.Т.

**ПЕРЕСЕКАЮЩИЕ ПАРАЛЛЕЛИ: СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ
И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии, кафедра внутренних болезней
и сестринского дела № 2, Фергана, Узбекистан

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра неврологии,
детской неврологии и медицинской генетики, Ташкент, Узбекистан

Резюме. Был проведён общий обзор научных исследований по нескольким источникам о взаимосвязи развития сосудистой деменции и ишемической болезни сердца. Было установлено, что уровень развития когнитивных функций не показывает связи с вероятностью возникновения ИБС, в то время как имеющаяся ИБС может считаться одним из факторов риска развития когнитивного дефицита, вплоть до сосудистой деменции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сосудистая деменция, перфузионная томосцинтиграмма головного мозга, копинг-стратегия, когнитивный резерв

Muradimova A.R., Usmanova D.D., Sadikov U.T.

INTERSECTING PARALLELS: VASCULAR DEMENTIA AND CORONARY HEART DISEASE

Ferghana branch of the Tashkent Medical Academy,
Department of Internal medicine and nursing #2, Ferghana, Uzbekistan.
Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Neurology,
pediatric neurology and medical genetics, Tashkent, Uzbekistan.

Abstract. A general review of scientific research was conducted on several sources on the relationship between the development of vascular dementia and coronary heart disease. It was found that the level of development of cognitive functions does not show a connection with the likelihood of coronary heart disease, while existing coronary heart disease may become one of the risk factors for the development of cognitive deficiency, up to vascular dementia.

Key words: coronary heart disease, vascular dementia, perfusion tomoscintigram of the brain, coping-strategy, cognitive reserve

В последнее десятилетие заметно повысился интерес к проблематике менальных нарушений и сосудистой деменции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. В настоящее время имеет место считать, что одним из основных патогенетических факторов нейрокогнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией является нарушение церебральной перфузии в тех или иных отделах головного мозга.

Подтверждением этого являются преимущественно клинические случаи, показывающие, что у пациентов вследствие перенесенных сосудистых мозговых «катастроф» довольно часто наблюдаются расстройства в когнитивной сфере (Вербицкая, 2013; Ну, Chen, 2017). Также у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями на перфузионных томосцинтиграммах обнаружено снижение церебрального кровотока в тех или иных регионах головного мозга (Matsuda et al., 2007). Тем самым перфузионная томосцинтиграфия головного мозга должна применяться в диагностике и динамической оценке диффузных нарушений церебрального кровообращения у больных с ССЗ с целью эффективной своевременной профилактики и терапии когнитивных нарушений, в особенности ИБС [4].

О механизмах, с помощью которых сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания могут так или иначе способствовать развитию ранних нейродегенеративных процессов, пишут Т.Н. Слободин и А.В. Горева (2012). Они указывают на то, что данные заболевания зачастую сопровождаются мозговой гипоксией, что, в свою очередь, приводит к нарушению митохондриальных

процессов в клетке. При этом у мозга повышается чувствительность к нейродегенеративным процессам, происходящим в нейронах, за счет экспрессии определенных генов, ответственных за возникновение различных патологических процессов, и необратимого процесса гибели клеток мозга, возможно также способствующего снижению уровня когнитивного функционирования.

Важным является вопрос о том, как уровень когнитивного функционирования, в основе которого лежат базовые когнитивные навыки (способности), связан с риском смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящий момент данная проблема остается малоизученной, однако одно из недавних исследований (Loprinzi et al., 2017) показывает, что в группах больных с низким уровнем когнитивного функционирования и низким/высоким риском развития ССЗ был практически одинаковый процент выживаемости, который оказался существенно ниже по сравнению с другими двумя группами, имеющими высокий уровень когнитивного функционирования и низкий/высокий риск развития ССЗ.

Распределение по группам по уровню когнитивного функционирования происходило с помощью нейропсихологического теста на замену цифрового символа (Digit symbol substitution test — DSST), являющегося наиболее чувствительным к мозговым повреждениям, деменции и депрессии, и теста на скорость обработки информации. Таким образом, можно сделать вывод о том, что состояние когнитивных функций так или иначе влияет на прогноз и течение сердечно-сосудистой патологии, повышая или понижая вероятность летального исхода.

Было установлено, что когнитивный статус положительно коррелирует с такими поведенческими особенностями пациентов с ИБС, как копинг-стратегии, используемые ими перед операцией аортокоронарного шунтирования. Те пациенты, у которых отмечался более сохранный когнитивный статус, чаще использовали рациональные копинг-стратегии, предполагающие анализ ситуации и планирование собственных действий на основе объективных фактов, а также принятие ответственности за собственные действия и поступки в сложившейся ситуации (копинг-стратегии «планирование решения проблем» и «принятие ответственности») (Солодухин и др., 2016). Полученные результаты представляют одно из перспективных направлений по профилактической работе с данными пациентами в современной соматической клинике кардиологического профиля, а именно работу по профилактике когнитивных нарушений у пациентов с ИБС как до оперативного вмешательства, так и после него с применением различных техник использования наиболее рациональных копинг-стратегий для преодоления разнообразных ситуаций, в которых оказывается больной с ИБС [7, 8]. Существуют данные о том, что когнитивный статус также связан с внутренней картиной болезни у пациентов с ИБС, что существенным образом влияет на уровень приверженности лечению, а следовательно, и на качество жизни данных больных. Например, высокие показатели когнитивного статуса были связаны с гармоничным и эргопатическим вариантами внутренней картины болезни, а у пациентов с низкими показателями чаще встречались анозогнозический и сенситивные варианты внутренней картины болезни (Солодухин, 2017). Это говорит о том, что уровень когнитивного функционирования так или иначе воздействует на восприятие собственной болезни пациентом, что влияет на уровень комплаенса среди данного контингента больных, в связи с чем появляется необходимость в профилактической и терапевтической работе с целью корректировки и нивелирования нейрокогнитивного дефицита и установления оптимального уровня комплаенса между врачом и пациентом.

М.А. Зайнуллиной (2000) было установлено, что высокий уровень образования и некоторые профессиональные навыки могут повышать ряд тестовых показателей у больных с ИБС. Это определенно говорит о высокой пластичности познавательных процессов, что в свою очередь создает благоприятные условия для психокоррекционной работы с пациентами. Однако в исследовании D. Mungas et al. (2018) было показано, что уровень образования является показателем когнитивного резерва (КР) только у лиц с низким уровнем развития нейродегенеративных процессов в головном мозге, а защитные механизмы КР в виде высшего образования очень быстро теряют свое значение по мере прогрессирования нейродегенерации, что значительно ограничивает область применения концепции когнитивного резерва [6]. Л.Г. Гимоян и Г.Г. Силванян (2013) установили, что депрессия и хронический стресс приводят не только к потере синапсов, но и уменьшению объема головного моз-

га, вызывая тем самым не только когнитивные, но и аффективные нарушения, что представляет открытое поле для исследований в этой сфере. В исследовании A. Singh-Manoux et al. (2009) выявлено, что состояние когнитивных функций является показателем общей целостности организма, в связи с этим вероятность возникновения ИБС, исходя из полученных результатов, ассоциирована с уровнем рассуждений и размером словарного запаса, но не с показателями уровня беглости речи и уровнем памяти. Данные результаты актуальны только лишь для группы с низким социально-экономическим статусом. Одной из причин этого может служить тот факт, что люди с высоким социально-экономическим статусом имеют достаточно высокий КР, по этой причине связь между вероятностью развития ИБС и высоким социально-экономическим статусом сглаживается, потому как уровень развития когнитивных функций не показывает связи с вероятностью возникновения ИБС. Существуют разные объяснения данного феномена, т. к. на сегодняшний день влияние социально-экономических и когнитивных факторов на здоровье человека не до конца изучено, что является одной из ключевых проблем когнитивной эпидемиологии [10].

В то же время исследования, посвященные взаимосвязи мозгового кровообращения и когнитивных функций в контексте ИБС, единичны. Однако в некоторых работах была установлена связь артериальной гипертензии (нарушение перфузии мозга) и нейрокогнитивного дефицита, проявляющегося ухудшением процессов запоминания, неустойчивостью внимания и замедлением психомоторной реакции (Vicario et al., 2005), а также продемонстрировано, что артериальная гипертензия, дислипидемия и гиперинсулинемия могут увеличивать риск развития деменции (Kanaya et al., 2004) [1, 2, 9].

Заключение. На сегодняшний день многими исследователями признаются не только биологические, но также и психологические факторы, оказывающие негативное влияние на этиопатогенез ИБС. Особое внимание уделяется риску когнитивных расстройств вследствие прогрессирования данного заболевания или же после оперативного вмешательства, что влечет за собой ухудшение качества жизни пациента и служит предиктором неблагоприятного исхода в дальнейшем.

Учитывая, что классификация и структуризация всего спектра нейропсихологических нарушений у пациентов с ИБС значительно затруднена как в диагностическом, так и в лечебно-реабилитационном смысле, концепция КР представляется наиболее потенциально адекватной моделью для решения данной проблемы. Предполагается, что использование данной модели может значительно улучшить эффективность не только психологической, но и физической реабилитации пациентов с ИБС, сделав акцент преимущественно на «когнитивной реабилитации» больных, потому как по большей части именно от этого зависит течение и прогноз указанной патологии в дальнейшем.

Список литературы

1. Влияние невротических и аффективных расстройств на формирование предикторов ишемической болезни сердца и нарушений углеводного и жирового обменов / Н.П. Гарганеева, М.Ф. Белокрылова, Л.И. Тюкалова, В.Ф. Лебедева // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 22–28.
2. Гимоян Л.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения / Л.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 2 (10). – С. 35–40.
3. Дайникова Е.И. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции / Е.И. Дайникова, Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2S. – С. 62–68.
4. Когнитивная функция и церебральная перфузия у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий / Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова [и др.] // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 5. – С. 15–18.
5. Зайнуллина М.А. Особенности памяти и внимания у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца : диссертация на соискание ученой степени кандидата психологических наук / Зайнуллина Мария Александровна. – Санкт-Петербург : СПбГУ, 2000. – 188 с.

6. Слободин Т.Н. Когнитивные резерв: причины снижения и защитные механизмы / Т.Н. Слободин, А.В. Горева // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 3 (49). – С. 161–165.
7. Взаимосвязь когнитивного статуса и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца перед подготовкой к аортокоронарному шунтированию / А.В. Солодухин, А.В. Серый, О.А. Трубникова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 20–24.
8. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с параметрами их когнитивного статуса / А.В. Солодухин, В.А. Беззубова, И.Н. Кухарева [и др.]. – DOI 10.22363/2313-1683-2017-14-2-178-189 // Вестник РУДН. Серия: Психология и педагогика. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 178–189.
9. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function / A. Vicario, C.D. Martinez, D. Baretto [et al.]. – DOI 10.1111/j.1524-6175.2005.04498 // American Journal of Hypertension (Greenwich). – 2005. – Vol. 7, № 10. – P. 598–604.
10. Yuan R. The Effect of Sleep Deprivation on Coronary Heart Disease / R. Yuan, J. Wang, L. Guo. – DOI 10.1016/s1001-9294(17)30008-1 // Chinese Medical Sciences Journal. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 247–253.

УДК 616-008.9:001.8

Паршина А.А.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее острых и актуальных междисциплинарных проблем современной медицины и представляет собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, включающую увеличение массы висцерального жира, дислиппротеидемию, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и, как следствие, гипергликемию и гиперинсулинемию [6, 7, 19].

Изучение проблемы метаболического синдрома началось еще в первой половине XX века [7, 13]. Так, в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на тесную связь артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1926 г. А.Л. Мясников, Д.М. Гротель отметили частое сочетание повышенной концентрации холестерина и мочевой кислоты с ожирением и АГ. В середине XX века Е. Samus выделил метаболический «три-синдром» (сахарный диабет, гипертриглицеридемия, подагра). В 1980 г. М. Henefeld и W. Leonhardt ввели термин «метаболический синдром», а в 1988 г. G.M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X», как сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, дислиппротеинемии, гипертриглицеридемии и АГ. В 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемии как «смертельный квартет». В 1992 г. S.M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности». В 1998 г. был выделен «синдром Z», сочетающий «смертельный квартет» и синдром апноэ во сне. В 1995 г. выделен менопаузальный МС. Далее название синдрома подвергалось неоднократному пересмотру, в результате чего закрепились два варианта: метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности [7, 11, 13].

Критерии метаболического синдрома [2, 4, 8]:

Основной критерий:

- абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании с как минимум двумя из следующих четырех дополнительных факторов:

Дополнительные критерии:

- повышение триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин;
- повышение артериального давления (АД) – систолическое АД >130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >85 мм рт. ст.;
- повышение глюкозы венозной крови >5,6 ммоль/л натощак;
- нарушение толерантности к глюкозе или выявленный ранее сахарный диабет (СД) 2 типа.

С МС и инсулинорезистентностью также ассоциирован целый спектр состояний и заболеваний: провоспалительный статус (увеличение IL-1b, -8, -12, -6; TNF-α; CRP; IFγ), эндотелиальная дисфункция, тромбофилия, раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет 2 типа, гиперурикемия и подагра, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром обструктивного апноэ сна, онкологические заболевания [3, 5-6, 7, 9-11, 20].

Несмотря на многолетние активные исследования составляющих метаболического синдрома, до конца не ясно в каких именно патогенетических взаимоотношения между собой они находятся. Однако преобладает представление о ключевой роли висцерального ожирения как инициирующего фактора [2, 5, 7, 9]. При этом важно помнить, что подкожная и висцеральная жировая ткань обладают различными биологическими свойствами. В отличие от метаболически нейтральной подкожной жировой ткани, висцеральная клетчатка, окружающая внутренние органы и сосуды, богаче иннервирована и имеет широкую сеть капилляров, сообщающуюся непосредственно с портальной системой.

Также висцеральные липоциты осуществляют нейроэндокринную функцию, несут большое количество β -адренорецепторов, глюкокортикоидных и андрогенных, и малое количество рецепторов к инсулину, что определяет их высокую чувствительность к действию, кортизола, катехоламинов, тестостерона, андростендиона и низкую – к инсулину [5, 7, 14-16]. В связи с чем хронический стресс и гормональные расстройства могут способствовать абдоминальному типу ожирения [1, 7, 13]. Передача в сочетании с гиподинамией приводит к значительному накоплению жира в подкожных, а затем и в висцеральных липоцитах, что сопровождается не просто увеличением их размера, но и нарушениями их функционирования. При этом, инсулинорезистентность является звеном, объединяющим различные патогенетические пути метаболического синдрома, однако, исходно чувствительность различных тканей к инсулину существенно отличается, что определяет сложность метаболических последствий данного явления [2- 4, 7-8, 10, 17]. Связывание инсулина с его рецептором активирует два пострецепторных пути: MAP-киназный (от Mitogen Activated Pathway) и фосфотидилинозитол-3-киназный (ФИ-3). Практически все быстрые метаболические эффекты инсулина основаны на ФИ-3-киназном пути: захват глюкозы мембранными переносчиками GLUT-4, гликолиз, активация синтеза холестерина и жирных кислот, гликогеногенез. MAP-киназный путь опосредует митотические и антиапоптотические эффекты инсулина [5, 8]. Ожирение сопровождается увеличением размера липоцитов и площади их мембраны, снижается плотность распределения рецепторов к инсулину, возникает относительная инсулинорезистентность. В жировой ткани это ведет к преобладанию липолитических эффектов катехоламинов и глюкокортикоидов и недостаточности антилиполитических эффектов инсулина [2, 3, 5, 7, 13]. Липолиз, обусловленный вышеупомянутыми особенностями рецепторного аппарата, приводит к увеличению выхода свободных жирных кислот (СЖК) из клеток жировой ткани и поступлению их через портальную систему в печень. Здесь СЖК выступают в роли альтернативного субстрата окисления и снижают чувствительность гепатоцитов к инсулину путем воздействия на его рецептор, что ведет к нарастанию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии при недостатке торможения липолиза. Вызванное интенсивным поступлением СЖК в печень, торможение одних пострецепторных путей инсулина, при этом не влияет на его способность стимулировать в гепатоцитах липогенез высокоатерогенных ТГ, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), сопровождающийся торможением образования ЛПВП, и постепенным развитием стеатоза печени [5, 7, 13, 18, 20]. Избыток СЖК в крови способствует накоплению их и в мышечной ткани (являющейся в норме высокочувствительной к инсулину), что тормозит захват и утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой за счет угнетения GLUT-4, приводя, таким образом, к нарастанию инсулинорезистентности, гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [5, 15, 21]. Сочетание инсулинорезистентности и гиперинсулинемии искажает действие этого гормона в разных тканях таким образом, что возникает недостаточность его быстрых метаболических эффектов, проявляющихся в гипергликемии и нарушении липогенеза в печени и жировой ткани, при сохранении медленных митогенных эффектов – увеличение массы липоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, сопровождающаяся повышением их тонуса, сужением просвета, что способствует артериальной гипертензии [3, 5, 7, 13].

Кроме того, повышение артериального давления в условиях гиперинсулинемии происходит и в связи с избыточной активацией Na^+/H^+ -обменника и угнетением мембранной Ca^{2+} -АТФазы, что ведет к выходу протонов, поступлению Na^+ и задержке Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, в клетках почечных канальцев и эндотелиоцитах, поддерживая АГ за счет увеличения ОЦК и ОПСС [3, 5, 11].

Следующим важным механизмом формирования проявлений МС является измененная в условиях перегрузки жиром нейроэндокринная функция висцеральных липоцитов – продукция адипокинов [3, 5, 7, 11-12, 14]. Накопление избытка жира в клетке и гиперинсулинемия активируют синтез лептина, снижает продукцию адипонектина и способствует формированию провоспалительного статуса за счет синтеза $\text{TNF-}\alpha$ и IL-1, -6, -8 липоцитами и макрофагами жировой ткани [7, 5, 12]. Активный синтез лептина после приема пищи в норме служит сигналом для гипоталамуса о насыщении, повышает симпатический тонус, стимулирует синтез соматотропного гормона и стимулирует метаболические

превращения жиров. Однако при МС выявляется центральная резистентность к регуляции пищевого поведения лептином, в то время как некоторые его эффекты на периферии сохранены [5, 12]. Так степень гиперлептинемии напрямую зависит от массы висцерального жира и при МС положительно коррелирует с гиперинсулинемией и гипергликемией, что, вероятно, основано на тормозящем действии лептина на связывание инсулина с его рецептором и захват глюкозы клетками, создавая порочный круг между гиперинсулинемией и гиперлептинемией [3, 7, 11, 15]. Персистирующая гиперлептинемия стимулирует симпатическую нервную систему, но при МС нарушается обратное тормозное действие катехоламинов на продукцию данного адипокина, что вносит вклад в формирование артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности [5, 7, 13]. Лептин также стимулирует продукцию висцеральной жировой тканью провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α (кахексина), который подавляет секрецию инсулина клетками поджелудочной железы, снижает активность инсулинового рецептора, уменьшает экспрессию GLUT-4 в миоцитах и адипоцитах, через активацию гормон-чувствительной липазы возрастает липолиз и, следовательно, концентрация жирных кислот в крови [2, 5, 10, 14]. При МС он не оказывает анорексигенного влияния на гипоталамус.

TNF- α , являясь мощным провоспалительным агентом, стимулирует синтез и секрецию прочих цитокинов иммунными клетками, эндотелиоцитами и жировой тканью, способствуя инициации и поддержанию вялотекущего воспаления (с аутоиммунным компонентом) в висцеральной клетчатке, а также развитию тромбофилии и сердечной недостаточности. Медиаторы воспаления, такие как TNF- α , IL-1, -6, характерный для МС, маркер воспалительного процесса – С-реактивный белок (СРБ), а также фибриноген – показывают значимую степень корреляции со степенью ожирения, и наличием/выраженностью инсулинорезистентности и гиперлептинемии [5, 7, 9]. По мере увеличения массы висцеральной жировой клетчатки в ней снижается продукция адипонектина – главного, в жировой ткани, антагониста TNF- α . В норме, адипонектин облегчает взаимодействие инсулина с рецептором, уменьшает гипергликемию и стимулирует окисление глюкозы и СЖК, подавляет глюконеогенез. Кроме этого оказывает противовоспалительный эффект, подавляя активацию макрофагов и, являясь, антагонистом dq-фактора комплемента и TNF- α [5, 12, 14]. При избытке адипонектина происходит гиперплазии бурого жира, что характерно для новорожденных детей [5]. Дефицит адипонектина при МС поддерживает инсулинорезистентность, дислипидемию и воспалительный статус. Повышенный симпатический тонус, избыток глюкокортикоидов и половых стероидов, ассоциированные с МС, также угнетают продукцию адипонектина [5, 12].

Таким образом, переизбыток и гиподинамия на фоне наследственной предрасположенности, носящей полигенный характер, ведут к развитию абдоминального ожирения, сопровождающегося нарушением метаболической и эндокринной функции висцеральных липоцитов и вялотекущим воспалением в жировой клетчатке. Избыточное поступление липидов в клетки дает им преимущество как энергетического субстрата над глюкозой, провоцируют функциональную инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию, которые, в связи с различной чувствительностью органов к инсулину, индуцируют нарушение их функции. Изменение метаболизма липидов в печени сопровождается снижением синтеза холестерина и перераспределением его в атерогенные фракции липопротеидов (ТГ, ЛОНП, ЛПНП), секретируемые гепатоцитами в циркуляцию и развитием жирового перерождения печени. На периферии – способствуют повышению сосудистого тонуса, поддерживая артериальную гипертензию. У женщин длительная гиперинсулинемия приводит также к формированию синдрома поликистозных яичников (СПЯ) в связи с их чувствительностью к стимулирующему действию данного гормона [6, 7, 9]. СПЯ проявляется нарушениями менструального цикла, бесплодием, гиперплазией эндометрия, основанными на нарушении циклического характера изменений гормонального фона, повышении продукции тестостерона, что также вносит вклад в развитие атерогенной дислипидемии, абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа, склонности к гиперкоагуляции, а значит и высокому сердечно-сосудистому риску (смерти от инфаркта миокарда и/или инсульта) [1, 6, 10]. Воспалительный ответ висцеральной клетчатки поддерживает инсулинорезистентность, стимулирует синтез белков острой фазы, способствует повышению экспрессии молекул кле-

точной адгезии эндотелием, снижению синтеза вазодилаторов, развитию гиперкоагуляции, росту атеросклеротических бляшек, их разрыву и тромбозу [1, 4, 6, 18].

Из приведенного этиопатогенеза МС видно, что составляющие его разнообразные метаболические и эндокринные нарушения способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта [1, 6-7, 9, 18, 20]. В связи, с чем главной целью создания концепции МС является выделение кластера пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни, а также своевременную и обоснованную медикаментозную терапию, может значительно повлиять на качество и продолжительность жизни [1, 7, 9, 19].

Список литературы

1. Абдельлатиф А.М. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.М. Абдельлатиф, Т.А. Шишова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 1346.
2. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности / Е.И. Красильникова, Я.Б. Благосклонная, А.А. Быстрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 164–176.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56–58.
4. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / А.А. Куршаков, Р.Г. Сайфутдинов, Л.И. Анчикова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 173–176.
5. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю.И. Строев, М.В. Цой, Л.П. Чурилов, А.Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 1–14.
6. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 6, № 12. – С. 41–81.
7. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 757–764.
8. Мисникова И.В. Нарушение углеводного обмена в рамках метаболического синдрома: диагностика и лечение // Поликлиника. – 2016. – № 1. – С. 17–20.
9. Рекомендации всероссийского научного общества по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр // Практическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 81–101.
10. Сеидова Г.Б. С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью и метаболическим синдромом находящихся в пре- и постменопаузе // Вестник Аритмологии. – 2005. – № 14. – С. 47–50.
11. Сяоян Ч. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы / Ч. Сяоян, О.Ю. Киргизова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 5 (111). – С. 187–194.
12. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома // Клиническая медицина. – 2014. – № 4. – С. 20–29.
13. Урясьев О.М. К вопросу о патогенезе метаболического синдрома / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 93–98.
14. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 44–49.
15. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a randle cycle favoring fat storage / H. Marcelino, C. Veyrat-Durebex, S. Summermatter [et al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 362–372.

16. Giralt M. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions / M. Giralt, F. Villarroya // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, № 9. – P. 2992–3000.
17. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: Role of insulin clearance / M.K. Kim, G.M. Reaven, Y.I. Chen [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – Vol. 23, № 12. – P. 2430–2440.
18. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value / I.A. Sobenin, J.T. Salonen, A.V. Zhelankin [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2014. – № 2014. – P. 205697.
19. Mahbuba S. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population / S. Mahbuba, F. Mohsin, F. Rahat // *Diabetes Metab Syndr*. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 369–374.
20. Sung K.C. Fasting plasma triglyceride concentration: A possible approach to identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes / K.C. Sung, G. Reaven // *Diab. Vasc. Dis. Res*. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 373–376.
21. Tumova J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle / J. Tumova, M. Andel, J. Trnka // *Physiol. Res*. – 2016. – Vol. 65, № 2. – P. 193–207.

УДК: 616-092.9+616-001.17

Писарева О.А., Бессалова Е.Ю., Макалиш Т.П., Фомочкина И.И.

**ДИНАМИКА АПОПТОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ II СТЕПЕНИ НАНОСЕРЕБРОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ
С ИНГИБИТОРОМ ПРОТЕИНАЗ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия
имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение), Симферополь, Россия.

Резюме. Выполнено исследование соотношения степени выраженности апоптоза и неспецифического воспаления в регенерате термического ожога кожи II степени и на фоне местного применения комбинации наночастиц серебра и ингибитора протеиназ (апротинина). Установлено, что использование раствора наносеребра в качестве монотерапии и комбинации с апротинином положительно сказывается на формировании регенерата при термических ожогах. На клеточном и молекулярном уровне предложенные способы местного лечения ожогов воздействуют на разные звенья патогенеза ожогового повреждения, способствуют быстрейшему заживлению и могут стать перспективной альтернативой уже применяющимся при ожогах препаратам.

Ключевые слова: наносеребро, ожог, протеиназы

Pisareva O.A., Bessalova Ye.Yu., Makalish T.P., Fomochkina I.I.

**DYNAMICS OF APOPTOSIS AND INFLAMMATION IN THE TREATMENT
OF EXPERIMENTAL II DEGREE THERMAL BURNS WITH NANOSILVER AND
ITS COMBINATION WITH PROTEINASES INHIBITOR**

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named
after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia.

Abstract. The study was devoted the severity of apoptosis and nonspecific inflammation in the regeneration of II degree thermal burns of the skin and against the background of local application of a silver nanoparticles combination with proteinase inhibitor (aprotinin). It was found that the use of nanosilver solution as monotherapy and combination with aprotinin positively affects the regeneration during thermal burns. At the cellular and molecular level, the proposed methods for the local treatment of burns act on different parts of the pathogenesis of burn damage, promote faster healing and can be a promising alternative to the drugs already used for burns.

Key words: nanosilver, burn, proteinases

Введение. Термические ожоги кожи преобладают среди травм мирного времени, их лечение связано с риском развития осложнений, которые могут продлевать и усложнять терапию, ухудшать эстетический результат [1]. Механизмом заживления термических ожогов является каскад клеточных реакций эпителиальных клеток, соединительной ткани, сосудов кожи, который приводит к закрытию дефекта в кратчайшие сроки, либо через нагноение раны [2, 3]. Тканевые реакции в очаге ожогового повреждения включают: альтерацию, коагуляцию, воспалительную экссудативную реакцию, синтез и накопление компонентов внеклеточного матрикса, формирование грануляционной ткани и ее созревание, контракцией, ремоделированием, а также регенерацию эпителия [4, 5, 6]. Каждый из этих этапов может служить поворотной точкой для патологической формы заживления раны, доступен морфологическому изучению и коррекции при местной терапии. Структурно-функциональный анализ клеток и их взаимодействие в тканях поврежденной зоны позволяет морфологически обосновать выбор способа лечения [7, 8].

Цель – обосновать возможность инновационного терапевтического подхода для модификации течения процесса заживления в коже с местным использованием биокомпозиции на основе наночастиц серебра и ингибитора протеиназы.

Методы исследования. Эксперименты по моделированию термического ожога II степени выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar на базе Центра коллективного пользования «Молекулярная биология» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Исследования проводили в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинской декларации. Содержание животных и постановка эксперимента соответствовали требованиям приказа 267 МЗ РФ от 19. 06. 2003 года, а также международным правилам «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Эксперимент одобрен комитетом по биоэтике (протокол № 2 от 11. 09. 2015 г.). Животных содержали в стандартных идентичных условиях, что необходимо для создания структурной группы. Крысы были распределены на следующие группы (n=10): контроля (интактная); термический ожог II степени без лечения; термический ожог II степени и аппликация водорастворимой композиции наночастиц серебра (0,1%) в течение 7 дней; комбинация раствора наносеребра с ингибитором протеиназы аprotинином (1 мл препарата «Гордокс» с 10 000 КИЕ в 1 мл смешивали с 1 мл раствора наночастиц серебра 0,1%) в течение 7 дней. На 7 сутки выполнено гистологическое исследование кожи, изучена динамика маркеров апоптоза Fas-R и apoptosis regulator NCL-L-BCL-2, маркеров воспаления: лейкоцитов (CD 45), NK-клеток (CD 56) и макрофагов (CD 68).

Полученные результаты. Согласно современным данным, в очаге ожогового повреждения выделяется повышенная активизация воспалительных медиаторов и проапоптотических влияний [4, 7]. Комплексный анализ регенерации кожи в нашем эксперименте выявил роль энзимных реакций и воспалительного микроокружения в развитии патогенетических и морфологических изменений в тканях в динамике заживления ожоговых ран.

Установлено, что использование наночастиц серебра в качестве монотерапии и в комбинации с инактиваторами протеолитических ферментов позитивно сказывается на формировании регенерата при ожогах [1]. На клеточном и молекулярном уровне эти два способа лечения ожогов воздействуют на различные патогенетические механизмы. Так, наносеребро запускает каскад реакций, приводящих к активации белка-ингибитора апоптоза. При комбинированной терапии, несмотря на более активные процессы пролиферации, кератиноциты также активно элиминируются апоптозом, что сдерживает гипертрофию. Количество лейкоцитов и NK-клеток в сетчатом слое дермы и эпидермисе при лечении наносеребром уменьшается ($4,40 \pm 1,06$ для CD 45 на 100 клеток, в сравнении с контролем $9,70 \pm 1,19$, и $4,70 \pm 0,75$ CD 56 клеток против $6,50 \pm 0,94$ в контроле, $p \leq 0,05$). При комбинированной терапии, уровень CD-56 иммунопозитивных клеток, напротив, растет ($10,50 \pm 1,45$ опыт и $6,50 \pm 0,94$ контроль, $p \leq 0,05$). Среди клеток инфильтрата доминируют макрофаги (их количество при комбинированной терапии вдвое превышает контрольные значения, $p \leq 0,05$). Максимальный эффект комбинированной терапии ожоговых повреждений связан со специфической стимуляцией макрофагов, что перспективно на ранних этапах лечения. Данное направление терапии ожогов мы считаем патогенетически обоснованным и перспективным.

Выводы.

1. При применении биокомпозиции на основе раствора наночастиц серебра и ингибитора протеиназы аprotинина имеет место активация репаративных процессов в эпидермоцитах повреждённых тканей.
2. В регенерате, несмотря на активные процессы пролиферации, кератиноциты активно элиминируются апоптозом, что сдерживает гипертрофию эпидермиса.
3. Положительный эффект от комбинированной терапии ожоговых ран связан с их специфической стимуляцией, что перспективно на ранних этапах лечения.

Список литературы

1. Алексеев А.А. Ожоговый шок: проблемы остаются / А.А. Алексеев, Т.А. Ушакова // IV съезд комбустиологов России : сборник научных трудов. – Москва, 2013. – С. 40.

2. Oseni O.G. Paediatric burn epidemiology as a basis for developing a burn prevention program / O.G. Oseni, K.D. Olamoyegun, P.B. Olaitan // *Ann. Burns Fire Disasters.* – 2017. – Vol. 31, № 30 (4). – P. 247–249.
3. The Role of Necroptosis in Burn Injury Progression in a Rat Comb Burn Model / A.S. Reddy, A. Abraham, S.A. McClain [et al.] // *Acad Emerg Med.* – 2015. – Vol. 22 (10). – P. 1181-6.
4. Алексеева Н.Т. Участие клеточного компонента в регенерации раны // *Журнал анатомии и гистопатологии.* – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 9–15.
5. Мартынюк А.В. Пролиферативная и апоптотическая активность клеток кожи человека при патологическом регенераторном гистогенезе // *Украинский журнал клинической и лабораторной медицины.* – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 209–212.
6. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия при заживлении ран (лекция) / М.В. Мнихович, Н.В. Еремин, Л.В. Фомина, В.Г. Мигляс // *Журнал анатомии и гистопатологии.* – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 63–72.
7. Cardiovascular dysfunction following burn injury: what we have learned from rat and mouse models / A.N. Guillory, R.P. Clayton, D.N. Herndon [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 53–53.
8. Rodero M.P. Skin wound healing modulation by macrophages / M.P. Rodero, K. Khosrotehrani // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 643–653.

УДК 616.31-002:577.175.14

Пляскина Е.С., Петрова А.М.
**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА.
(Обзор литературы)**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В обзоре приведены сведения о роли про- и противовоспалительных цитокинов в развитии острого и хронического воспалительного процесса в полости рта. Подробно рассмотрена роль цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-6, IL-10, IL-17A и TNF- α , ИНФ - γ) в патогенезе хронических гингивита и пародонтита. Показано участие цитокинов в прогрессировании воспалительных заболеваниях тканей пародонта.

Ключевые слова: цитокины, гингивит, пародонтит

Plyaskina E.S., Petrova A.M.

**THE ROLE OF CYTOKINS IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF
THE PERIODONTAL TISSUES.
(Literature Review)**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Resume. The review provides information on the role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of acute and chronic inflammatory processes in the oral cavity. The role of cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-6, IL-10, IL-17A and TNF- α , INF - γ) in the pathogenesis of chronic gingivitis and periodontitis is considered in detail. The participation of cytokines in the progression of inflammatory diseases of periodontal tissues is shown.

Keywords: cytokines, gingivitis, periodontitis

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, более 75% всего населения в той или иной степени страдает заболеваниями пародонта. Проблема заболеваний тканей пародонта у детей является одной из основных для современной стоматологии. Основным этиологическим фактором гингивита у детей являются микроорганизмы зубной бляшки. Патологический процесс в пародонте имеет тенденцию к генерализации гингивита и его переходу в хроническую форму, что демонстрирует недостаточную эффективность механизмов иммунитета и неспецифической резистентности организма. Научные исследования доказали, что начальные патологические изменения при хроническом катаральном гингивите без своевременного лечения у детей приводят к тяжелым формам пародонтита во взрослом возрасте [8].

Большое значение в современной концепции этиопатогенеза заболеваний пародонта отводится состоянию иммунной системы и резистентности тканей пародонта к бактериальной инвазии [1].

Как известно, важную роль в местном и системном иммунитете играют цитокины. Установлена важная роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции воспаления в пародонтальном комплексе. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе накопилось достаточно много сведений, имеющих отношение к динамике про- и противовоспалительных цитокинов синтезируемых местно в течение острого и хронического воспалительного процесса в полости рта.

Однако накопленные литературные сведения не систематизированы, противоречивы и не создают единой картины в динамике цитокинового профиля при воспалительных заболеваниях тканей пародонта.

В связи со сказанным принято решение об анализе литературы по изучаемому вопросу.

Зарубежные исследователи в 2002 году проводили изучения содержания одних из известных цитокинов IL-4, IL-8, а также ИНФ γ при воспалительных заболеваниях пародонта. Они показали, что состояние иммунитета полости рта во многом определялось оптимальным соотношением содер-

жания в десневой жидкости данных цитокинов. Высокий уровень IL-4 в десневой жидкости и низкая концентрация ИНФ у свидетельствовали о том, что в тканях пародонта происходило переключение иммунного ответа Th1 на Th2 тип реагирования, при котором развивалась поликлональная активация В-лимфоцитов. При этом повышенный уровень IL-8 привлекал в зону поражения нейтрофильные лейкоциты, что в условиях активации В-лимфоцитов приводило к неадекватному ответу на присутствие патогенных микроорганизмов и способствовало дальнейшему развитию воспалению пародонта [10].

Вместе с тем другие авторы в 2011 году выявили в своих исследованиях, что при пародонтите дисбаланс провоспалительных и иммунорегуляторных интерлейкинов в полости рта соотносится с длительностью заболевания и количеством анаэробных и аэробных ассоциацией микроорганизмов на десне, IL-4 отводится роль критерия выраженности воспалительного процесса в экосистеме полости рта. А при оценке содержания в жидкости пародонтальных карманов IFN- γ , IL-4 и IL-8 выявили, что при пародонтите на местном уровне наблюдается развитие иммунного ответа преимущественно по Th2-пути [11].

Отечественные исследователи в своей работе показали содержание других цитокинов при хроническом генерализованном пародонтите. Проведя исследования (36 человек в возрасте 20-53 лет), установили, что развитие патологического процесса у больных с хроническим генерализованным пародонтитом сопровождается: повышением концентрации в десневой жидкости провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 (RANK-лиганда), увеличением частоты обнаружения IL-6, ростом содержания IL-1 и снижением уровня IL-10 и OPG [9].

Другие отечественные авторы при своих исследованиях выявили, прогрессирование пародонтита сопровождается увеличением провоспалительных интерлейкинов в десневой жидкости, что подтверждает их патогенетическое значение в процессах воспаления и ремоделирования костной ткани. Определение уровней IL -1 β , IL -6, ФНО - α , IL -18 является информативным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать активность воспалительного процесса в тканях пародонта, оценивать прогноз хронического пародонтита. Они изучали десневую жидкость у пациентов в возрасте от 22 до 65 лет [7].

Более того, следует добавить IL -1 β многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Он отражает особенности протекания процессов воспаления, активность иммунной системы при инфекционных и воспалительных заболеваниях. В настоящее время показано, что нуклеотидные замены в генах IL-1 β могут приводить к изменению характера их экспрессии цитокинов. Согласно литературным данным, наличие мутантного аллеля - T в гомо- или гетерозиготном состоянии, в генотипе ассоциируется с повышением уровня кодируемого цитокина и более агрессивным течением системного воспалительного процесса, в том числе воспалительных заболеваний пародонта [4].

Следующие исследования показали, что у 300 больных с воспалительными заболеваниями пародонта (хронический пародонтит, хронический катаральный гингивит, кандид-ассоциированный пародонтит) в возрасте от 18 до 59 лет, наблюдалось статистически достоверное увеличение содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17A) и противовоспалительных (IL-4, INF- γ) цитокинов, как в десневой жидкости, так и в содержимом биопленки, по сравнению со здоровыми людьми. Однако у больных ХГ (хроническим гингивитом) содержание IL-1 β и IL-4 было ниже, чем у людей со здоровым пародонтом. При этом их содержание в десневой жидкости было выше, чем в биопленке [3].

Более того, фундаментальным исследованием Козыревой К.З. с соавторами (2018 год), было показано, что при хроническом гингивите повышена экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок (VCAM-1) и межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) на фоне повышения концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО- α). Концентрация молекул адгезии и цитокинов возрастала более чем в 2 раза по сравнению с их содержанием у здоровых лиц. Было проведено исследование 49 пациентов обоего пола (по 13 человек в группе), на иммуноферментном анализаторе определяли молекулы адгезии сосудистой стенки VCAM-1 и ICAM-1, а

также провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α – до и после проведенного лечения. И авторы показали в своей работе значимость исследований молекул адгезии сосудистых стенок (VCAM-1, ICAM-1) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) для диагностики активности хронического гингивита и оценки эффективности проводимого лечения [5].

Вместе с тем другие авторы проводили исследования, в которых изучали содержание цитокинов при хроническом гингивите у подростков в возрасте от 14 до 17 лет. У подростков с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) в плазме крови (т. е. на системном уровне) выявили возрастание более чем на 100% концентраций ИЛ-2, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF α , ИЛ-8), но снижение концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-10. Кроме этого у данной категории пациентов уровень ИЛ-1 α , IF α , ИЛ-4, ИЛ-18 остается на уровне как у здоровых людей. После проведенного стандартного лечения в плазме крови концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 α была восстановлена до уровня здоровой группы, частично был восстановлен, не до уровня контрольной группы, уровень TNF α , было отмечено повышение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-4 [2].

Более того следует добавить, что у детей больных хроническим катаральным гингивитом, повышается продукция провоспалительного интерлейкина ИЛ-6 при снижении противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости относительно данных детей без стоматологической и соматической патологии [6].

В анализируемой литературе мнение исследователей по поводу патогенетической роли иммунных нарушений, в частности цитокинового профиля, у больных воспалительными заболеваниями пародонта неоднозначно. В одних работах авторы исследуют только местный, или только системный иммунитет, без четкой связи с клиникой и масштабом поражения тканей пародонта. В других работах исследуемые показатели варьируют, у одних они повышены, у других понижены, четко утверждать о достоверности сложно. В этой связи, даже при наличии неоспоримого факта участия иммунных механизмов в развитии и прогрессировании заболеваний пародонта эта проблема для исследователей остается далека от разрешения.

В дополнение следует сказать, что несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остается неизученной мозаика в динамике цитокинового профиля при гингивитах, особенно у детей от 6 до 12 лет.

Список литературы

1. Журбенко В.А. Современные представления об этиологии воспалительных заболеваний тканей пародонта // Молодой ученый. – 2015. – № 17 (97). – С. 47–50.
2. Иммунные нарушения и их фармакологическая коррекция при хроническом гингивите у подростков / О.Ю. Дзех, А.И. Лазарев, В.П. Гаврилюк, С.В. Костин. – DOI 10.21626/vestnik/2018-4/08 // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2018. – № 4. – С. 50–55.
3. Ипполитов Е.В. Мониторинг формирования микробной биоплёнки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта : специальность 03.02.03 «Микробиология» ; 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ипполитов Евгений Валерьевич. – Москва, 2016. – 47 с.
4. Исамулаева А.З. Анализ ассоциации вариантных аллелей гена ил-1b на патогенез заболеваний пародонта у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 37.
5. Козырева З.К. Оценка эффективности лечебных мероприятий при хроническом гингивите исследованием цитокинов молекул адгезии сосудистых стенок / З.К. Козырева, С.Н. Гонтарев. – DOI 10.24411/2075-4094-2018-15986 // Вестник новых медицинских технологий : электронный журнал. – 2018. – № 1. – С. 106–109. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32471019> (дата обращения: 21.02.2018).
6. Малко Н.В. Иммунологические показатели ротовой жидкости у детей 7-15 лет с хроническим катаральным гингивитом / Н.В. Малко, Э.В. Безвужко // Вестник стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 64–67.

7. Ошноков А.К. Диагностическое и прогностическое значение определения цитокинов в десневой жидкости при хроническом пародонтите / А.К. Ошноков, Е.А. Брагин, Л.Ю. Барычева. – DOI 10.14300/mnnc.2016.11131 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 51–53.
8. Хоменко Л.А. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями / Л.А. Хоменко, О.В. Дуда // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 57–60.
9. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита : специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология» ; 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шмидт Дарья Валерьевна. – Пермь, 2009.
10. Garranza F.A. Clinical Periodontology / F.A. Garranza, C. Saunders. – 2002. – 1033 p.
11. Kaushik R. Salivary interleukin-1b levels in patients with chronic periodontitis and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study / R. Kaushik, R. Yeltiwar, K. Pushpanshu. – DOI 10.1902 / jop.2011.100472 // J. Periodontol. – 2011. – Vol. 82, № 9. – P. 1353–1359.

УДК 615.35:612.017

Путнева А.С., Максименя М.В., Караваева Т.М., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В.
МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D НА ИММУНИТЕТ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В обзоре показано некоторое влияние активного метаболита витамина D на врожденный и приобретенный иммунитет.

Ключевые слова: витамин D, иммунная система

Putneva A.S., Maksimenya M.V., Karavaeva T.M., Tsybikov N.N., Fefelova E.V.
MECHANISMS OF VITAMIN D INFLUENCE ON THE IMMUNE SYSTEM
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The review shows some influence of the Vitamin D active metabolite on innate and acquired immunity.

Key words: vitamin D, Immune System

Общее название «витамин D» (VD) объединяет группу липофильных соединений, несколько отличающихся по химическому строению, происхождению и биологической активности [11]. Все изоформы витамина D являются производными циклопентанпергидрофенантрена. Основная роль в регуляции биохимических процессов в организме человека принадлежит витаминам D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол) [1], которые сами или в виде предшественников поступают как гидрофобный компонент растительной и животной пищи [2]. Кроме того, витамин D₃ вырабатывается в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса кожи под действием ультрафиолетового света из 7-дегидрохолестерина, который в свою очередь образуется при дегидрировании холестерина. Синтез холекальциферола служит важным источником витамина D [11]. Эндогенный и экзогенный витамин D транспортируется в крови специфическим белком. Большая часть витамина (до 70%) поглощается из кровотока печенью, а 30% – поступает в адипоциты, где накапливается [11]. В печени витамин D распределяется в двух направлениях – в ретикулоциты и гепатоциты. Ретикулоциты выполняют роль депо витамина, откуда он постепенно транспортируется в гепатоциты для активации.

Активация. Витамин D подвергается гидроксигированию с образованием метаболитов, обладающих различной биологической активностью. Первый этап гидроксигирования в положении C-25 витамина осуществляется в гепатоцитах в купферовских клетках печени посредством фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы. Данную реакцию могут катализировать многие члены семейства цитохрома P450, но наиболее активны митохондриальная CYP27A1 и микросомальная CYP2R1 [11].

Промежуточный метаболит 25(OH)D транспортируется белком DBP по крови в почки и фильтруется клубочком. В клетках почечных канальцев трансмембранный гликопротеин мегалин с молекулярной массой 600 кДа действует как рецептор для кальцидиола и приводит к поглощению комплекса DBP/25(OH)D₃ путем эндоцитоза [11]. В проксимальных извитых и прямых канальцах почек под действием 1 α -гидроксилазы (митохондриальная CYP27B1) проходит заключительный этап гидроксигирования и образование 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола) – функциональной, гормонально активной формы витамина D [15].

Таким образом, витамин D преобразуется в кальцидиол (25(OH)D) прежде всего в печени и превращается в кальцитриол в почках [15]. Однако его химические превращения также осуществляются и в других тканях, что способствует биологическому действию данного витамина по аутокринным и паракринным путям [17]. Так, 1,25(OH)₂D₃ образуется в иммунных клетках, нейронах, остеоцитах, эндотелиоцитах, паратиреоцитах, тиреоцитах, энтероцитах, клетках кожи, легких, поджелудочной, молочной, предстательной желез, яичек, яичников, плаценты [1, 11, 12].

Механизм действия. На данный момент выделяют два вида эффектов кальцитриола. Основную функцию гормон выполняет в кишечнике, почках и костной ткани, оказывая так называемый «классический» эффект, который заключается в поддержании гомеостаза Ca^{2+} и фосфатов в организме, в осуществлении процессов минерализации и ремоделирования костной ткани [1]. Под «неклассическими» эффектами подразумевают влияние $1,25(OH)_2D_3$ на иммунную, нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, репродуктивную системы, на такие процессы, как пролиферация, апоптоз, дифференцировка клеток и другие [1].

Биологическое действие $1,25(OH)_2D_3$ опосредовано через рецепторы витамина D (VDR). VDR принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов. [1]. Ген VDR локализован на 12q13.11 и состоит из 11 экзонов. Было установлено, что почти все клеточные ткани в живом организме имеют VDR. Этот рецептор может взаимодействовать с *транс*- или *цис*- VitD и другими аналогами, которые имеют различное сродство и, следовательно, по-разному влияют на конечные конформации VDR и, в конечном счете, на транскрипционную активность [14]. VDR связывает X-рецептор ретиноевой кислоты с образованием гетеродимерного комплекса, транслоцирующегося в ядро и связывающегося со специфической последовательностью нуклеотидов в ДНК (с промоторными/регуляторными областями генов, чувствительных к кальцитриолу) [14, 18]. После связывания к этому комплексу присоединяются различные транскрипционные факторы, что приводит к повышению или к понижению регуляции генной активности [9, 14]. Существует от около 900 генов, непосредственно или косвенно реагирующих на воздействие кальцитриола, в том числе и ген самого VDR [15].

Взаимодействие витамина D с комплексом VDR-RXR активирует классический геномный путь реализации тканевого ответа [14], но также известен второй негеномный способ быстрого реагирования клеток на $1,25(OH)_2D_3$ с помощью альтернативного мембранного рецептора VD – $1,25(OH)_2D$ -MARRS (семство дисульфидизомераз 3 (PDIA3)), регулирующего активность аденилатциклазы, фосфолипазы C и протеинкиназы C, [12, 17]. Недавно было выявлено то, что арилуглеводородный рецептор (AhR) является новой уникальной мишенью для $D_{20,23}(OH)_2D_3$ [15].

Неклассический эффект витамина D: влияние на иммунитет.

Кальцитриол участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки в том числе и иммунокомпетентных клеток. Лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, моноциты и дендритные клетки (ДК) не только экспрессируют VDR, но и содержат CYP27B1 и, соответственно, могут синтезировать $1,25(OH)_2D$ [13]. Дозирование витамина D на иммунную систему обычно зависит от типа клеток, тканей или органов [8, 9].

Действие витамина D на иммуноциты врожденной иммунной системы. Дендритные клетки (ДК). Установлено, что кальцитриол может изменять функцию и морфологию дендритных клеток, делая их иммунологически толерогенными. Это сопровождается снижением экспрессии антигенпрезентирующих (HLA-ABC и -DR) и костимулирующих молекул (CD80, CD86), уменьшением секреции IL-12, IL-23 и ускорением синтеза толерогенного IL-10 с последующим угнетением активации аллогенных Т-клеток и усилением дифференцировки Treg [13]. Наряду с таким влиянием на дифференцировку ДК, витамин D уменьшает и общее число ДК, скорее всего, путем содействия их спонтанному апоптозу, а также снижает экспрессию MHC класса I и II молекул на поверхности клеток [9]. Угнетению ответа толерогенных ДК на антиген способствует и VD-индуцируемое подавление продукции IL-23 [9].

Одним из механизмов инактивации экспрессии некоторых цитокинов является связывание VDR/RXR с сайтом NF-κB в промоторе, в том числе IL-12p20, тем самым предотвращая стимуляцию NF-κB [9].

В ДК во время дифференцировки постоянно увеличивается экспрессия CYP27B1, но в то же время регистрируется уменьшение экспрессии VDR, что свидетельствует о снижении ответа на $1,25(OH)_2D$ в уже зрелых дендритах [13].

Моноциты и макрофаги. Установлено, что в моноцитах VD, связываясь с VDR, подавляет экспрессию Toll-подобных рецепторов, а именно — TLR-белков 2 и 4 [9], снижая этим способность моно-

цитов распознавать патогены. Уменьшение количества TLR ведет также к ослаблению транслокации в ядро фактора NF- κ B/RelA, необходимого для транскрипции провоспалительных медиаторов [18].

Так же выявлено, что 1,25(OH) $_2$ D $_3$ оказывает двойное действие на макрофаги в зависимости от статуса их активации. При бактериальной инфекции на начальном этапе заражения кальцитриол усиливает дифференцировку моноцитов в макрофаги, индуцирует выработку IL-8, IL-1 β , последний усиливает синтез антимикробных пептидов кателицидина и β -дефензина (DEFB4), а также супрессию железо-регулирующего гепсидина [11, 13]. Известно, что 1,25(OH) $_2$ D $_3$ стимулирует экспрессию NOD2 / CARD15 – белков, связывающих бактериальный мурамил-дипептид (MDP) грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе и микобактерий [7]. Антимикробная активность кальцитриола также опосредована через PI3K и NADPH оксидазу, необходимые для усиления генерации АФК и путем усиления аутофагии микроорганизмов в моноцитах [16].

На более поздней фазе инфекции, когда макрофаги активированы в достаточной или избыточной степени, действие 1,25(OH) $_2$ D $_3$ направлено на то, чтобы ослабить провоспалительный ответ за счет уменьшения продукции IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли (TNF α), ядерного фактора-каппа-В-лиганд (RANKL), оксида азота и циклооксигеназы-2 (COX-2) и увеличения выработки IL-10, который является «противовоспалительным цитокином» [13, 18].

Кроме того, известно, что связываясь с VDR, витамин D способствует экспрессии генов *camp* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина и р-дефензинов — низкомолекулярных (2—6 kDa) катионных белков, называемых «эндогенными антибиотиками» [9, 18].

Действие на приобретенный иммунитет. CD4⁺ Т-клетки - подтипы Th1, Th2, Th17 и Treg. Имеются данные о том, что способствуя врожденному иммунному ответу, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ подавляет адаптивный иммунитет. Во-первых, кальцитриол угнетает созревание DC, ингибируя их способность представлять антиген, секретировать IL-12, IL-23, IL-6 и, таким образом, активировать Т-клетки. В свою очередь, снижение активности Th1 влечет за собой уменьшение продукции «провоспалительных цитокинов» (IFN- γ , IL-2, TNF α), а ингибирование Th17 приводит к падению количества IL-17, IL-22/23, участвующих в развитии аутоиммунных процессов. Во-вторых, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ индуцирует регуляторные Т-клетки (Treg) (клетки, которые важны для подавления воспалительных процессов посредством экспрессии IL-10, коингибирующих молекул, включая PD1 и CTLA4) [9, 11, 13]. Вероятно, данные механизмы лежат в основе положительного терапевтического эффекта некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, рассеянный склероз [8, 18].

Однако в некоторых работах описывают противоположные эффекты витамина D, а именно способность ингибировать синтез и высвобождение «противовоспалительных» цитокинов (IL-4 и IL-10) и индуцировать секрецию IL-1, TNF- α , IFN- γ , вызывающих, в свою очередь, экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул, обеспечивающих роллинг и прикрепление нейтрофилов, лимфоцитов, стимулирующих образование острофазных белков, эйкозаноидов [3, 4, 10]. Возможно, это связано с дозозависимой активностью витамина D, а также с различной степенью дифференцировки иммунных клеток, подлежащих его воздействию [9]. Влияние витамина D на продукцию цитокинов описано и в других работах [5,6].

Изменение активности иммунных клеток преимущественно опосредовано связыванием VDR / RXR с факторами транскрипции соответствующих генов, таких как: NFAT, Runx1, Foxp3, ROR γ t. Вместе с тем, активная форма витамина D способствует развитию Th2-иммунного ответа, угнетая экспрессию цитокинов Th1 и увеличивая экспрессию Th2-цитокинов, в том числе IL-4 [13].

CD8⁺ Т-клетки. CD8⁺ Т-клетки экспрессируют более высокий уровень VDR, чем CD4⁺ Т-клетки. Кальцитриол ингибирует CD8⁺ активированную секрецию IFN γ и TNF α [13]. Также отмечена связь между витамином D и подтипом CD8⁺ Т-клеток – CD8 $\alpha\alpha$, не являющихся цитотоксическими и, возможно, участвующих в подавлении воспаления. В животных моделях, нокаутированных по гену VDR, уменьшается экспрессия хемокинового рецептора CCR9 в Т-клетках, что препятствует их возвращению («хоумингу») в ткани, вследствие чего количество CD8 $\alpha\alpha$ клеток снижается [9].

В клетки. На В-лимфоциты 1,25(OH) $_2$ D оказывает как прямое, так и опосредованное влияние за счет регуляции функции других иммунных клеток. В экспериментах *in vitro* при воздействии

1,25(OH)₂D отмечено угнетение пролиферации, дифференцировки В-клеток, образования В-клеток памяти, а также секреции IgG и IgM. Центральное место в спектре иммуномодулирующей активности кальцитриола занимает его влияние на сигнальные пути рецептора глюкокортикоидов, транскрипционных факторов NF-κB, NFAT, SMAD. При этом 1,25(OH)₂D₃ стимулирует развитие плазматических клеток из терминально дифференцированных В-клеток и усиливает их миграцию к месту воспаления посредством индукции CCR10 [13].

Результаты проведенных данных исследований подтверждают не только иммуностимулирующее, но и выраженное сдерживающее действие витамина D на фазы иммунного ответа. Интимные механизмы такого противоположного эффекта еще предстоит выяснить.

Список литературы

1. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины / М.О. Баклейчева, И.В. Ковалева, О.Н. Беспалова [и др.]. – DOI 10.17816/IOWD6734-19 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 4–19.
2. Гигиеническое значение основных пищевых веществ : учебное пособие / Л.А. Михайлова, Н.В. Соловьева, Е.А. Бондаревич [и др.]. – Чита, 2018.
3. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии / М.О. Иванов, М.В. Максименя, Т.М. Караваева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 3. – С. 41–45.
4. Караваева Т.М. Патогенетические взаимосвязи обмена высших жирных кислот и цитокинового профиля в пораженных участках кожи при псориазе / Т.М. Караваева, Б.С. Хышиктуев, Е.В. Фалько [и др.] / Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 1. – С. 65–70.
5. Некоторые особенности антиоксидантного и цитокинового статусов у лиц с различным уровнем D / М.В. Максименя, Т.М. Караваева, А.С. Путнева [и др.]. // Экология. Здоровье. Спорт : материалы VIII Международной научно-практической конференции / ответственный редактор С.Т. Кохан. – 2019. – С. 126–129.
6. Определение некоторых показателей иммунитета и липопероксидации в ротовой жидкости у лиц низким уровнем витамина D / Т.М. Караваева, Е.В. Фелелова, М.В. Максименя [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 12. – С. 753–757.
7. Пигарова Е.А. Неклассические эффекты витамина D / Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина // Остеопароз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 90–101.
8. Рылова Н.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы / Н.В. Рылова, С.В. Мальцев, А.В. Жолинский // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 10–14.
9. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему / С.А. Снопов. – DOI 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530 // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 499–530.
10. Фалько Е.В. Патогенетические аспекты обмена жирных кислот с короткой цепью и продукции цитокинов в пораженных участках кожи при псориазе / Е.В. Фалько, Б.С. Хышиктуев, Т.М. Караваева [и др.] / Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 33–35.
11. Daniel Bikle D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications / D. Daniel Bikle. – DOI 10.1016/j.chembiol.2013.12.016 // Chem. Biol. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 319–329.
12. Larsson S. Neuroprotective effects of vitamin D on high fat diet- and palmitic acid-induced enteric neuronal loss in mice / S. Larsson, U. Voss // BMC Gastroenterol. – 2018. – P. 175. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0905-9>.
13. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus / A. Mak. – DOI 10.3390/ijms19082355 // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. pii: E2355.
14. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology / N. Kevin, Keane, F. Vinicius [et al.]. – DOI 10.1530/REP-16-0386 // Reproduction. – 2017. – Vol. 153, № 1. – P. 29–42.

15. Regulation of vitamin D metabolizing enzymes in murine renal and extrarenal tissues by dietary phosphate, FGF23, and 1,25(OH)₂D₃ / L. Kägi, C. Bettoni, E.M. Pastor-Arroyo [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0195427 // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 5.
16. Vanherwegen A.S. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism / A.S. Vanherwegen, C. Gysemans, C. Mathieu. – DOI 10.1016/j.mce.2017.04.018 // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15, № 453. – P. 52–67.
17. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions / A.I. Trochoutsou, V. Kloukina, K. Samitas [et al.]. – DOI 10.2174/1389557515666150519110830 // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 953–963.
18. Wei R. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D / R. Wei, S. Christakos. – DOI 10.3390/nu7105392 // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 8251–8260.

УДК 577.2, 577.1

Тимкин П.Д.¹, Тимофеев Э.А.¹, Чупалов А.П.², Бородин Е.А.¹

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОГО
ДОКИНГА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БРОНХОВ К ХОЛОДУ**

¹ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск

²Харбинский инженерный университет, Харбин

Резюме. Проведен поиск потенциальных лигандов к TRPM8 - представителю семейства катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом, участвующему в развитии гиперчувствительности бронхов и возникновению бронхоспазма в ответ на действие низких температур. Использован вариант структурного дизайна и проведения молекулярного докинга с помощью пакета программ autodock (<http://autodock.scripps.edu/>), позволяющих в автоматизированном режиме проверить множество потенциальных лигандов для TRPM8. Докинг осуществляли с аминокислотным остатком тирозин 745 (Y745) как критическим остатком для чувствительности канала к ментолу – классическому агонисту TRPM8. Отбор потенциальных кандидатов на роль лекарств, предназначенных для лечения холодовой гиперреактивности бронхов с помощью методов *in silico*, может быть дополнен тестированием их биологической активности в экспериментах *in vitro* с культурами клеток и тканей и *in vivo* с экспериментальными животными.

Ключевые слова: компьютерный дизайн лекарств, молекулярный докинг, TRPM8, агонисты, антагонисты

P.D. Timkin¹, E.A. Timofeev¹, A.P. Chupalov², E.A. Borodin¹

**THE USE OF MACHINE LEARNING AND MOLECULAR DOCKING METHODS IN THE
DEVELOPMENT OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF HYPERSENSITIVITY OF
BRONCHES TO COLD**

(¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

(²Harbin engineering university, Harbin)

Abstract. A search was carried out for potential ligands to TRPM8 - a representative of the family of cationic channels with a transient receptor potential involved in the development of bronchial hypersensitivity and the occurrence of bronchospasm in response to low temperatures. We used a structural design and molecular docking using the autodock software package (<http://autodock.scripps.edu/>), which allows automated testing of many potential ligands for TRPM8. Docking was carried out with tyrosine 745 (Y745) amino acid residue as a critical residue for channel sensitivity to menthol, a classic TRPM8 agonist. The selection of potential candidates for the role of drugs intended for the treatment of bronchial cold hyperreactivity using *in silico* methods can be supplemented by testing their biological activity in *in vitro* experiments with cell and tissue cultures and *in vivo* with experimental animals.

Key words: computer-aided drug design, molecular docking, TRPM8, agonists, antagonists

Компьютерный дизайн лекарств (Computer-aided drug design) - это процесс создания новых лекарств с помощью персональных компьютеров, основанный на знании биологической мишени – белка или гена, ответственных за развитие болезни и называемых биомаркером заболевания. Лекарственное средство (лиганд для мишени) должно эффективно связываться с мишенью и ингибировать или активировать ее работу. Для моделирования связывания лиганда с мишенью (молекулярного докинга) необходимо знать ее трехмерную структуру (3D-структуру), которая в идеале устанавливается физико-химическими методами (рентгеноструктурный анализ, ЯМР-спектроскопия, криоэлектронная микроскопия) и хранится в электронных банках биоинформатических данных (PDB и др.). Если 3D-структура белка-мишени не установлена экспериментальным путем, ее можно смоделировать *in silico* по аналогии с белком-шаблоном, чья 3D-структура известна [1, 2]. Существуют две разновидности

компьютерного дизайна лекарств – структурный дизайн (прямой дизайн) и дизайн на основании свойств лиганда (непрямой дизайн). Первый базируется на знании 3D-структуры мишени [3], а второй на знании лигандов, которые связываются мишенью с интересующей биологической мишенью. Эти другие молекулы могут быть использованы для создания модели фармакофора, представляющего минимально необходимые структурные характеристики, которыми должна обладать молекула для связывания с мишенью [4]. Другими словами, модель биологической мишени может быть построена на основе знания того, что с ней связывается, и эта модель, в свою очередь, может быть использована для конструирования новых молекулярных объектов, которые взаимодействуют с мишенью. В качестве альтернативы, может быть получена количественная взаимосвязь структура-активность, в которой может быть получена корреляция между рассчитанными свойствами молекул и их экспериментально определенной биологической активностью. Эти отношения, в свою очередь, могут использоваться для прогнозирования активности новых аналогов (рис. 1).

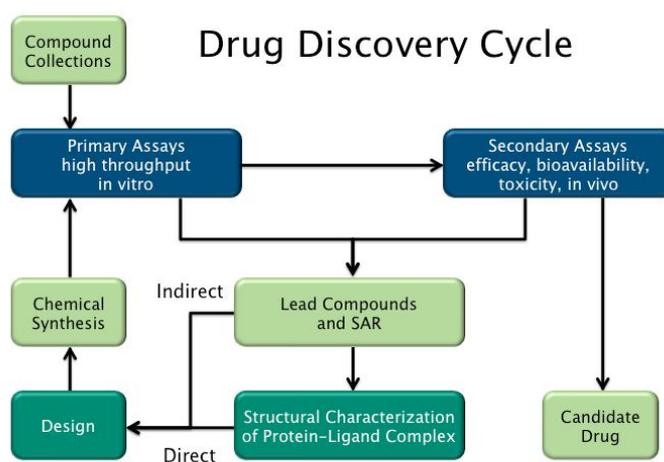


Рис. 1. Подбор кандидата на роль лекарства *in silico*

Главная цель – предсказать, будет ли данная молекула связываться с молекулой мишенью и если да, то насколько прочным будет связывание. Методы молекулярной механики и молекулярной динамики чаще всего используются для предсказания конформаций молекул лиганда и мишени, возникающих при связывании с ней лиганда. В идеале вычислительные методы должны прогнозировать сродство лиганда к мишени до того, как молекула лиганда будет синтезирована и синтезировать следовало бы одну единственную молекулу. В действительности имеющиеся сегодня вычислительные методы несовершенны и обеспечивают в лучшем случае только качественные оценки сродства. Поэтому на практике требуется синтез нескольких вариантов молекулы лиганда, их тестирование *in vitro*, прежде чем оптимальные варианты будущего лекарства будут созданы.

В то же время, вычислительные методы существенно ускоряют и уменьшают себестоимость создания новых лекарств. Компьютерный дизайн может быть использован в любом из следующих этапов создания лекарственного препарата: идентификация мишени для лекарства с использованием виртуального скрининга, оптимизация сродства и селективности лиганда к мишени, оптимизация других фармацевтических свойств препарата с сохранением высокого сродства. Ярким примером эффективности использования компьютерного дизайна явилось создание фирмой Novartis (Швейцария) препарата Иматиниб (Гливек) - ингибитора тирозинкиназы нового поколения. Препарат зарекомендовал себя как эффективное средство в лечении миелолейкоза и ряда опухолей. Отличием препарата от его предшественников является способность дифференцированно воздействовать на злокачественно трансформированные клетки и не оказывать влияние на нормальные быстро делящиеся клетки.

Целью наших исследований явился поиск потенциальных лигандов к представителю семейства катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (терморецепторов), предположительно участвующему в развитии гиперчувствительности бронхов и возникновению бронхоспазма в ответ на действие низких температур - TRPM8 [5].

Для подбора потенциальных лигандов была разработана нейросеть на PyTorch [6] с гибридной архитектурой: информация о рецепторах проходит слои свёртки и полносвязные слои; независимо от рецепторов, информация о лигандах проходит через полносвязные слои; далее информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Выход сети – два класса: пара молекул взаимодействует, либо пара не взаимодействует. Для тренировки сети были составлены два набора данных: позитивный, в котором представлены взаимодействующие пары молекул (например, рецептор-лиганд) и негативный, в котором пары молекул не взаимодействуют. Каждая молекула была представлена в виде интерполированной матрицы евклидовых расстояний между атомами данной молекулы. Координаты атомов были извлечены из pdb файлов, описывающих трёхмерные структуры молекул. Интерполяция необходима для приведения матриц к фиксированному размеру: 256x256 для рецепторов, 30x30 – для лигандов (рис. 2). Третьичная структура белковой молекулы может быть однозначно представлена в виде матрицы расстояний [8]. Для оценки работы сети были использованы следующие метрики: чувствительность (Sensitivity, S_n), специфичность (Specificity, S_p), точность (Accuracy, Acc) и коэффициент корреляции Мэтью (Matthew's Correlation Coefficient, MCC). Формулы представлены с порядком упоминания, где TP – истинно положительный, FP – ложноположительный, TN – истинно отрицательный, FN – ложноотрицательный.

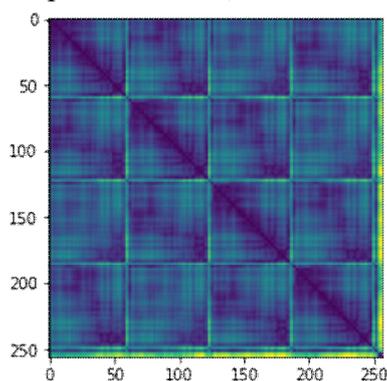


Рис. 2. Интерполированная матрица расстояний для TRPM8.

$$S_n = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$S_p = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$Acc = \frac{TN + TP}{TP + TN + FP + FN}$$

$$MCC = \frac{TP * TN - FP * FN}{\sqrt{(TP + FN) * (TN + FP) * (TP + FP) * (TN + FN)}}$$

Чувствительность отражает процент корректно классифицированных взаимодействующих пар по отношению ко всем взаимодействующим парам. Специфичность отражает процент корректно классифицированных не взаимодействующих пар по отношению ко всем не взаимодействующим парам. Точность – отношение правильно классифицированных пар ко всем парам. Коэффициент корреляции Мэтью широко применяется в машинном обучении и показывает качество бинарной класси-

фикацию; может принимать значения от -1 (наборы данных не имеют ничего общего) до +1 (идеальное предсказание), 0 означает случайную догадку. Прототип сети был обучен на небольшом наборе данных в 682 образца и протестирован на 75 образцах. Результаты представлены в таблице.

TP	FP	TN	FN	Sn	Sp	Acc	MCC
34	6	32	3	0.919	0.842	0.88	0.763

Для осуществления докинга TRPM8 с потенциальными лигандами мы использовали набор инструментов графической, молекулярной лаборатории MGLtools [7] и специальную программу Autodock [8] для проведения самого докинга. 3D-структура TRPM8 брали в PDB с источника «RCSB» (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) [9]. На данном ресурсе была выбрана структура 6O6A [10]. В качестве лиганда использовали классический агонист TRPM8 — ментол. 2D-структуру этого лиганда брали с ресурса PubChem [11]. Известно, что ментол связывается с остатком Y745 (тирозин 745) второй субъединицы TRPM8 [12]. Мостиком стыковки является гидроксигруппа в положении остатка тирозина. С этим остатком и проводился докинг.

По протоколу для проведения докинга были удалены три лишние цепи TRPM8. Далее были произведены процессы дегидротации и гидрирование, которые были необходимые для того, чтобы молекула стала реакционноспособной. Следующим этапом стало добавление лиганда и накладывание сетки на нужную область, а именно – область, где находился тирозин 745. После того как программа наложила сетку, в настройках алгоритма стыковки было указано на подбор 5 позиций и запущен докинг. По завершению докинга был получен комплекс белок — лиганд (рис. 3.1), а также определено, что из пяти полученных конформаций только две (рис. 3.2, 3.3) были достаточно стабильны для связывания с тирозином 745 (см. dlg файл - рис. 4), созданный после процесса стыковки и содержащий в себе всю информацию о созданном комплексе.

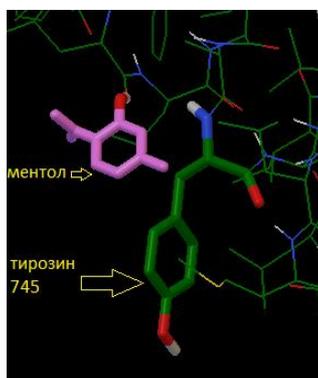


Рис. 3.1. Общий вид комплекса рецептора конформация и лиганда

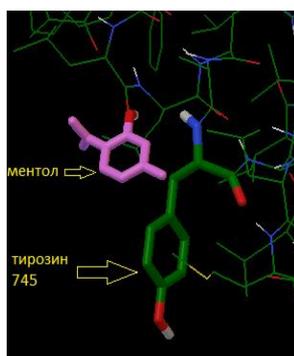


Рис. 3.2. Вторая конформация

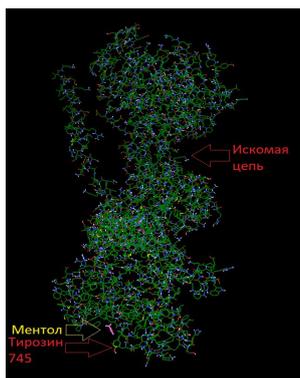


Рис. 3.3. Третья конформация

Number of distinct conformational clusters found = 2, out of 5 runs, ← кол-во реакционноспособных конформаций 2 из 5
 Using an rmsd-tolerance of 2.0 Å

CLUSTERING HISTOGRAM

Cluster Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Clus	Histogram							
					5	10	15	20	25	30	35	
1	-4.69	3	-4.68	3	###							
2	-4.45	2	-4.44	2	##							

← номер и энергия стыковки конформаций

Number of multi-member conformational clusters found = 2, out of 5 runs.

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	3	-4.69	0.00	313.61	RANKING
1	2	4	-4.69	0.08	313.61	RANKING
1	3	5	-4.66	0.49	313.29	RANKING
2	1	2	-4.45	0.00	312.22	RANKING
2	2	1	-4.43	0.12	312.20	RANKING

Рис. 4. Параметры полученных конформаций

Проблемы, которые предстоит решить: 1. Отбор кандидатов на роль лигандов. Отчасти эта проблема уже решена – некоторые агонисты и антагонисты белка идентифицированы [13]. С учетом того, что практически единственными лекарственными средствами для лечения больных с бронхоспастическим синдромом являются препараты на основе глюкокортикоидных гормонов, представляет интерес выяснить их способность связываться с TRPM8. 2. Предстоит понять, как различить из лигандов белка агонисты и антагонисты? Каким центром в белке они связываются – активным или регуляторным? В качестве потенциальных лекарств интерес представляют, в первую очередь, антагонисты TRPM8, способные связываться активным центром и выполнять роль конкурентных ингибиторов. Отбор потенциальных кандидатов на роль лекарств, предназначенных для лечения холодовой гиперреактивности бронхов с помощью методов *in silico*, может быть дополнен тестированием их биологической активности в экспериментах *in vitro* с культурами клеток и тканей и *in vivo* с экспериментальными животными.

Список литературы

1. Бородин П.Е. Исследование хантингтина и рилина методами биоинформатики / П.Е. Бородин, К.И. Бичахчан // Системный анализ в медицине : XII Международная научная конференция (САМ 2018), 18-19 окт. 2018 г. – Благовещенск, 2018. – С. 31–33.
2. Бородин П.Е. Биоинформатическая характеристика белков нервной ткани, вовлеченных в развитие нейро-дегенеративных заболеваний / П.Е. Бородин, В.Н. Карнаух, Е.А. Бородин // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 6. – С. 94–97.
3. Leach A.R. Structure-based Drug Discovery / A.R. Leach, J. Harren. – Berlin : Springer, 2007. – ISBN 978-1-4020-4406-9.
4. Klebe G. Recent developments in structure-based drug design / G. Klebe. – DOI 10.1007/s001090000084. PMID 10954199 // Journal of Molecular Medicine. – 2000. – Vol. 78. – P. 269–281.
5. Role of *TRPV1* and *TRPV2* gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma / D. Naumov, J. Perelman, A. Prikhodko [et al.]. – DOI 10.1183/13993003 // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 48. – P. A1197.
6. Differential role of the menthol-binding residue Y745 in the antagonism of thermally gated TRPM8 channels / A. Malkia, M. Pertusa, G. Fernandez-Ballester [et al.]. – DOI 10.1186/1744-8069-5-62 // Molecular Pain. – 2009. – Vol. 5. – P. 62.
7. Recent Progress in TRPM8 Modulation / R. Gonzalez-Muniz, M. Angeles Bonache, C. Martin-Escura [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20112618 // J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20. – P. 2618.

УДК 616.314.2-002.2-008.6

Фефелов А.А.

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАРОДОНТИТА**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. За последнее время появилось много зарубежной и отечественной литературы, о прямой связи эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления в тканях пародонта. Роль дисфункции эндотелия и последующей хронизации воспалительного процесса, которая сопровождается самим пародонтитом и его периодическими обострениями, привлекает к себе все больше внимания с точки зрения патофизиологии. Цель данного обзора состоит в том, чтобы пролить свет на возможные звенья патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, и адекватно утверждать, что пародонтит связан с эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, патогенез, пародонтит

Fefelov A.A

**THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PERIODONTITIS**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Recently. A lot of foreign and domestic literature has appeared, about the direct relationship of endothelial dysfunction and chronic inflammation in periodontal tissues. The role of endothelial dysfunction and the subsequent chronicity of the inflammatory process, which is accompanied by periodontitis itself and its periodic exacerbations, is attracting more and more attention from the point of view of pathophysiology. The purpose of this review is to shed light on the possible links in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases, and to adequately state that periodontitis is associated with endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, pathogenesis, periodontitis

Сегодня воспалительные заболевания тканей пародонта широко распространены и являются ведущей проблемой пародонтологических пациентов. Несмотря на очевидные успехи стоматологии и повышение качества лечения распространенность данной патологии неуклонно растет. Данные литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими формами пародонтита происходят значительные изменения микроциркуляции, отмечаются сосудистые, внутрисосудистые и внесосудистые нарушения. Микроциркуляторные нарушения возникают, как правило, на ранних этапах заболевания и имеют большое значение для его развития и неуклонного прогрессирования [1].

У больных пародонтитом проанализирована динамика уровня С-реактивного белка (СРБ), активатора тканевого плазминогена (Т-ПА), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-с), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), фактора Виллебранда, фибриногена, кластера дифференцировки 14 (CD14)+, CD36+, CD14+, toll-подобного рецептора (TLR)2+, CD14+, TLR4+, эндотелиальной клетки-предшественника (ЕРС). Все эти маркеры, так или иначе, были связаны с эндотелиальной дисфункцией. В первом исследовании в десневой жидкости и сыворотке крови определялся с-реактивный белок, являющийся реактантом острой фазы. Однако многие состояния могут быть связаны с его чрезмерной экспрессией, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и эндотелиальная дисфункция. СРБ непосредственно повреждает эндотелий *in vivo*. Неоднократные клинические исследования показали, что у пациентов с высоким уровнем сывороточного СРБ наблюдается снижение способности активировать eNOS и продуцировать NO. Динамика показателей белка является специфической особенностью эндотелиальной дисфункции и, по нашему мнению, это частично доказывает наличие связи между концентрацией СРБ в десневой жидкости и пародонтитом.

Вместе с тем, в другом исследовании постулировали, что эндотелиальная дисфункция, которая является критическим элементом в патогенезе атеросклероза, будет присутствовать у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. У пациентов с данной патологией наблюдалась не только нарушенная проточно-опосредованная дилатация, но и высокий уровень СРБ, который восстанавливался до нормального уровня после пародонтологической терапии [2]. Эти результаты согласуются с исследованием Tsioufis et al. (2011), где исследовали взаимосвязь между пародонтитом и эндотелиальной дисфункцией у лиц с артериальной гипертензией.

Однако связь между пародонтитом и СРБ противоречива. Ли и др (2012) [3] в поперечном исследовании такой ассоциации не наблюдали. Не было никаких различий между здоровыми пациентами и пациентами с легким пародонтитом или с пародонтитом средней и тяжелой степени, которые были связаны с этим показателем. Несмотря на это отклонение, большинство исследований предполагают, что пародонтальная терапия может снизить уровень СРБ в сыворотке крови, тем самым снижая клинические проявления хронического пародонтита [4].

Основываясь на появившихся доказательствах того, что заболевания пародонта связаны с эндотелиальной дисфункцией, многие исследования изучали связь между пародонтитом и циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК) [5]. ЭПК - это подтип стволовых клеток, полученных из костного мозга. Он может экспрессировать антигены как гемопоэтических стволовых клеток, так и эндотелиальных стволовых клеток, а также участвует в эндотелиальной репарации сосудистой сети и поддержании целостности сосудистой стенки. Обычно используемые маркеры для идентификации ЕРС включают CD34, CD133 и рецептор домена вставки киназы (KDR). Приведенные факты усиливают представление об этом, т. к. ЭПК был предложен в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и кумулятивного риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Стоит отметить, что, помимо вышеперечисленных маркеров, множество авторов утверждают о непосредственной связи плазматического уровня тканевого активатора плазминогена и хронических форм пародонтита. Т-ПА играет ключевую роль в лизисе тромбов возможно, он является маркером эндотелиальной дисфункции и связан с высоким риском возникновения неуклонно прогрессирующего пародонтита [6]. Мерони и др. в 2014 году было показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта наблюдался высокий уровень Т-ПА, хотя авторы не наблюдали статистических различий. Более того, следует добавить поперечное исследование Joshipura et al., где авторы показали, что у пациентов с пародонтитом на 11% выше уровень Т-ПА, который также ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и, возможно, является связующим звеном между пародонтитом и ССЗ [7].

Доказано, что фактор Виллебранда высвобождается тромбоцитами и опосредует ранний гомеостаз. Некоторые авторы утверждают, что это маркер золотого стандарта для эндотелиальной дисфункции. К сожалению иные факты получены в лонгитюдном исследовании в 2009 году [8] Piconi et al не наблюдается различий по фактору фон Виллебранда, обусловленных пародонтальной терапией. Наряду со сказанным, Joshipura et al. в 2004 году показали, что у пациентов без пародонтита уровень фактора Виллебранда был на 11% ниже, хотя и не имел статистической значимости. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции поддерживают связь между пародонтитом и этим последним состоянием.

Нет никакого сомнения, что фибриноген, который является белком свертывания в плазме, является кофактором агрегации тромбоцитов и является реактантом острой фазы. Некоторые исследования связывают повышенный уровень фибриногена в плазме с эндотелиальной дисфункцией при пародонтите. Повреждение эндотелия также связано с высоким уровнем фибриногена. При системном воспалении частично активируется свертывание крови. Появляются данные, которые показывают, что продукты распада фибрина также вызывают воспаление. Даже фибриноген и мономеры фибрина способны связываться с молекулой межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на эндотелиальных клетках, способствовать прикреплению лейкоцитов [9] и сильной вазоконстрикции. Ранее были представлены доказательства между адаптивным и врожденным иммунитетом и системой гемостаза, так как в свою очередь при пародонтите, неуклонно изменяется функциональный потенциал эндотелия [10, 11, 12, 13]. Кроме того, высокая концентрация продуктов распада фибрина в плазме ассоцииро-

вана с грамотрицательной инфекцией, которая, на наш взгляд, является пародонтопатогенной. Недавние исследования показали связь между повышенным уровнем фибриногена и пародонтитом, но соответствующие данные противоречивы. У пациентов с пародонтитом выявлена аномально повышенная концентрация фибриногена, которая снизилась до нормального уровня после пародонтальной терапии, что позволяет предположить, что пародонтит может повышать риск развития системной эндотелиальной дисфункции. Опровергая это, в исследовании Joshipura et al. в 2016 году не было обнаружено связи между заболеванием пародонта и повышенным уровнем фибриногена.

Пародонтит был связан с эндотелиальной дисфункцией, которая, в свою очередь, является фактором риска развития хронизации последнего. Однако роль маркеров, которые могут быть связующим звеном между пародонтитом и эндотелиальной дисфункцией, до сих пор точно не определена. Представленные выше исследования показывают сильную и неоспоримую связь между пародонтитом и дисфункцией эндотелия. Эта связь поддерживается экспрессией нескольких сывороточных биомаркеров, которые часто встречаются при пародонтите, сердечно-сосудистых заболеваниях и эндотелиальной дисфункции. Точная ассоциация между пародонтитом и эндотелиальной дисфункцией не установлена полностью, и нет ни одного биомаркера золотого стандарта для обоих состояний. Тем не менее, весь набор маркеров, представленный выше, может быть очень поучительным. Исходя из ограниченного числа исследований, включенных в обзор, можно выделить следующее: хронический пародонтит связан с повышением уровня воспалительных сывороточных маркеров, таких как СРБ, Т-ПА, ЛПНП, ФНО, фактора Вилеранда, фибриногена и эндотелиальных клеточных предшественников, которые снижаются после пародонтальной терапии, тем самым снижая риск развития как системной так и локальной эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Нарушения функциональной активности тромбоцитов как фактор патогенеза и диагностический критерий у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и методы их коррекции / В.Ф. Киричук, Н.В. Булкина, С.В. Парфенова, В.Н. Китаева // Современный взгляд на этиологию и патогенез. Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 123–125.
2. Tonetti M.S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / M.S. Tonetti, T.E. Van Dyke // Journal of Periodontology. – 2013. – Vol. 84, № 4, (suppl.). – P. S24–S29.
3. Fusobacterium nucleatum GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE(-/-) mice / H.R. Lee, H.K. Jun, H.D. Kim [et al.] // Mol Oral Microbiol. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 109–123.
4. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications / P. Puddu, G.M. Puddu, E. Cravero [et al.] // J Cardiol. – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 235–242.
5. De-Gennaro L.A. Autoantibodies directed to extracellular matrix components in patients with different clinical forms of periodontitis / L.A. de-Gennaro, J.D. Lopes, M. Mariano // Journal of Periodontology. – 2006. – Vol. 77, № 12. – P. 2025–2030.
6. Inflammatory response and the endothelium / P.L. Meroni, M.O. Borghi, E. Raschi [et al.] // Thromb Res. – 2014. – Vol. 114. – P. 329–334.
7. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease / K.J. Joshipura, H.C. Wand, A.T. Merchant, E.B. Rimm // J Dent Res. – 2016. – Vol. 83. – P. 151–155.
8. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness / S. Piconi, D. Trabattoni, C. Luraghi [et al.] // FASEB J. – 2009. – Vol. 23. – P. 1196–1204.
9. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D.W. Anggrahini, N. Emoto, K. Nakayama [et al.] // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 82. – P. 143–151.

10. О роли тимуса и сумки фабрициуса в регуляции системы гемостаза / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Успехи физиологических наук. – 1989. – Т. 20, № 4. – С. 77–93.
11. Кузник Б.И. Тималин как модулятор иммуногенеза и гемостаза / Б.И. Кузник, Г.Б. Будажабон, Н.Н. Цыбиков // Фармакология и токсикология. – 1984. – Т. 47, № 1. – С. 67–71.
12. Кузник Б.И. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенаторных процессов / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1987. – Т. 73, № 4. – С. 498–505.
13. Кузник Б.И. елки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Проблемы клинической медицины. – 2009. – № 1 (19). – С. 110–117.
14. D'Aiuto F. Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health / F. D'Aiuto, M. Par- kar, M.S. Tonetti // J Clin Periodontol. – 2007. – Vol. 34. – P. 124–129.

УДК 611.018.74: 57.085

Фефелова Е.В., Терешков П.П., Караваев Т.М.,
Максименя М.В., Цыбиков Н.Н., Изместьев С.В.

**РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
ПРИ ВДЫХАНИИ ЗАКИСИ АЗОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Ингаляция газовой смесью, содержащей закись азота, в течение 18 часов приводит к развитию гипергомоцистеинемии, окислительного стресса, что сопровождается повреждением структур организма и формированием дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: гомотеин, дисфункция эндотелия

Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Karavaev T.M.,
Maksimanya M.V., Tsybikov N.N., Izmestiev S.V.

**EXPERIMENTAL OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION INDUCED BY NITROUS OXIDE INHALATION**

Chita state medical academy, Chita, Russia

Abstract. Breathing with a gas mixture containing nitric oxide for 18 hours contributes to the development of hyperhomocysteinemia and oxidative stress, which trigger endothelial dysfunction and resulted in organism structures damage.

Key words: homocysteine, endothelial dysfunction

Закись азота образуется в организме из окиси азота (II) при реакции между ним и тиолом или тиол-содержащими соединениями [12].

Биологические эффекты закиси азота различны. Нас заинтересовал факт угнетения активности метионин-синтазы и скорости превращения гомотеина в метионин, что в результате приводит к повышению концентрации гомотеина [14].

Нами в предыдущих исследованиях показано, что гипергомоцистеинемия сопровождается развитием окислительного стресса, гиперкоагуляцией, сдвигами в работе иммунной системы [7, 9, 10].

Целью нашей работы явилось изучение в экспериментах *in vivo* развития окислительного стресса и развития дисфункции эндотелия у крыс при вдыхании закиси азота.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО ЧГМА и является частью комплексного исследования механизмов повреждающего действия гипергомоцистеинемии. В экспериментах использовано 16 белых беспородных крыс-самцов массой 150-200 г. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и корму при стандартном освещении и комнатной температуре окружающей среды. Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с правилами работы с животными («Правила лабораторной практики в Российской Федерации» Приказ МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г.) и «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N. 123».

За 7 суток до данного эксперимента животных содержали на низконитратной диете. Животные были разделены на две группы (n=10). Крысы первой группы (контрольные), находившиеся в условиях вентиляции воздухом без примесей газов и животные второй группы, получавшие ингаляцию газовой смеси, содержащей повышенную концентрацию закиси азота (20ppm) в течение 18 часов.

Кровь забиралась дважды из подключичной вены – до начала эксперимента и после.

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза.

Содержание оксида азота (NO) в плазме крови оценивали по количеству его стабильных конечных метаболитов– $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ с помощью реактива Грисса при длине волны 520,0 нм.

Уровень гомоцистеина и цистеина в сыворотке крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией при 330 нм и разделением на колонке Chromolith 100 × 4,6 мм с использованием в качестве элюента ацетонитрил – 0,05 М лимонную кислоту (10:90, v/v) [2].

Концентрацию глутатиона определяли в эритроцитах также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для анализа взяли 100 мкл эритроцитарной массы (предварительно определив уровень гемоглобина колориметрическим методом), к которой добавили 800 мкл воды. Полученный объем разделили на 2 равные части по 450 мкл: одну использовали для анализа восстановленного глутатиона, а другую - для анализа общего глутатиона (с 200 мкл 1% DTT).

Определение уровня эндотелина-1 в плазме крови проводили ИФА методом с использованием набора Endotelin (1-21), фирмы «Biomedica» (Австрия).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistika® 6.1 (Stat Soft). Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Тау-Кендалла.

Обсуждение полученных данных. Подтверждением введения в организм животного закиси азота служит изменение величин нитратов и нитритов. Нами зарегистрирован рост концентрации нитратов в 9 раз ($p=0,0001$), нитритов – больше чем в 16 раз ($p=0,0001$) (табл 1.).

Таблица 1

Содержание нитритов и нитратов в плазме крови экспериментальных животных, (Ме (25; 75))

Показатель	нитраты, мкмоль/л	нитриты, мкмоль/л
Интактные животные (N=8)	34,09 (30,00; 53,98)	23,18 (21,35; 27,00)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции воздухом (N=8)	28,13 (14,21; 38,07)	19,53 (15,05; 31,25)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции газовой смеси, содержащей закись азота (N=8)	308,50 (299,00; 311,00) $p=0,0001$ $p1=0,0001$	389,00 (356,01; 420,00) $p=0,0001$ $p1=0,0001$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой интактных животных, p1 - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой животных, находившихся в условиях ингаляции воздухом.

Уровень нитратов имел отрицательную корреляционную связь средней силы ($r=-0,6$) с концентрацией гомоцистеина. У крыс, находившихся в условиях ингаляции газовой смеси, содержащей закись азота, развивалась гипергомоцистеинемия (43,42 (39,70; 47,32) мкмоль/л против 4,60 (3,77; 5,10) в группе интактных животных).

И оксид азота [8], и гипергомоцистеинемия [9, 13] активируют свободнорадикальные процессы, что чаще сопровождается повреждением различных структур в организме [1, 15].

Мартусевич А.К. (2015) и соавторы, показали, что введение низких доз оксида азота вызывают превалирующее нарастание активности супероксиддисмутазы, что повышает адаптивные реакции организма и активирует энергетический метаболизм клеток [4, 5, 6]. В то же время, показано, что и оксид азота и гомоцистеин могут оказывать прооксидантное действие. Поэтому следующим этапом нашей работы была оценка активности самого мощного представителя антиоксидантной системы – глутатиона. Изменения в системе глутатиона представлены в таблице № 2.

Таблица 2

Содержание глутатиона в эритроцитах экспериментальных животных, (Ме (25; 75))

Показатель	Глутатион общий эр., мкмоль/г гемоглобина	Глутатион восст. Эр., мкмоль/г гемоглобина	Глутатион окисленный эр., мкмоль/г гемоглобина
Интактные животные (N=8)	6,71 (01,10; 9,18)	6,05 (3,37; 6,41)	0,31 (0,07; 3,13)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции воздухом (N=8)	6,81 (6,14; 8,7)	6,51 (5,59; 8,13)	0,48 (0,31; 0,58)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции газовой смеси, содержащей закись азота (N=8)	20,19 (16,01; 20,93) p=0,0001 p1=0,0001	13,19 (6,58; 16,87) p=0,0001 p1=0,0001	3,85 (3,31; 9,24) p=0,0001 p1=0,0001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой интактных животных, p1 - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой животных, находившихся в условиях ингаляции воздухом.

Повышение уровня общего глутатиона в основном за счет фракции восстановленного свидетельствует о напряжении антиоксидантной защиты на фоне активации процессов липопероксидации.

Концентрация общего глутатиона имеет сильную прямую связь с показателями СРБ и эндотелина ($r=0,77$ и $r=0,68$ соответственно). Так значения СРБ возросли в 4 раза ($p=0,0001$), а эндотелина – в 12 раз ($p=0,00001$) животных, вдыхающих закись азота по сравнению с группой контроля (табл. 3).

Таблица 3

Содержание маркеров повреждения сосудистой стенки
в плазме крови экспериментальных животных, (Ме (25; 75))

Показатель	эндотелин, фмоль/мл	СРБ, мг/л
Интактные животные (N=8)	2,62 (2,36; 3,12)	0,49 (0,10; 0,68)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции воздухом (N=8)	2,83 (2,67; 3,90)	0,50 (0,11; 0,70)
Животные, находившиеся в условиях ингаляции газовой смеси, содержащей закись азота (N=8)	10,24 (9,99; 12,79) p=0,0001 p1=0,0001	5,75 (4,96; 9,80) p=0,0001 p1=0,0001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой интактных животных, p1 - уровень статистической значимости различий

Высокий уровень СРБ свидетельствует о включении механизмов защиты [3, 11] на повреждение. Рост эндотелина – о развитии дисфункции эндотелия.

Таким образом, наша работа свидетельствует, что ингаляция газовой смесью, содержащей закись азота, в течение 18 часов приводит к развитию гипергомоцистеинемии, окислительного стресса, сопровождающиеся повреждением структур организма и формированием дисфункции эндотелия.

Список литературы

1. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний / А.О. Сырвая, Ф.С. Леонтьева, И.В. Новикова [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 98–104.
2. Дутов А.А. Определение гомоцистеина и цистеина в плазме/сыворотке крови ВЭЖХ методом с УФ детекцией и твердофазной экстракцией на полимерном сорбенте / А.А. Дутов, Д.А. Никитин, А.А. Федотова // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, вып. 5. – С. 609–615.

3. Кузник Б.И. Сосудистая стенка как эффекторный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1987. – Т. 73, № 4. – С. 110–117.
4. Влияние ингаляций оксида азота на состояние окислительного и энергетического метаболизма крови крыс *in vitro* / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.П. Ашихмин, С.П. Перетягин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 180–188. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_22934271_21984383.pdf (дата обращения: 22.04.2020).
5. Изучение биологических эффектов высоких доз газообразного оксида азота *in vitro* / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин, А.Д. Плеханова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 34–46. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-biologicheskikh-effektov-vysokih-doz-gazoobraznogo-okside-azota-in-vitro> (дата обращения: 21.05.2020).
6. Состояние окислительного метаболизма крови крыс в оценке субхронической токсичности ингаляций оксида азота / А.К. Мартусевич, А.С. Федотова, А.Н. Тужилкин [и др.] // Вестник Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии. – 2020. – № 2. – С. 52–57. – URL: https://elibrary.ru/author_items.asp (дата обращения: 20.06.2020).
7. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 280–283.
8. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233.
9. Содержание окисленных липопротеидов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е.В. Фефелова, Б.С. Хышиктуев, М.В. Максимова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6–9.
10. Субпопуляции лимфоцитов и уровень цитокинов при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 3. – С. 336–338.
11. Boncler M. The Multiple Faces of C-Reactive Protein – Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease / M. Boncler, Y. Wu, C. Watala. – DOI 10.3390/molecules24112062 // Molecules. – 2019. – Vol. 24 (11). – P. 2044–2062. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules24112062> (date of the application: 17.05.2019).
12. Fateeva V.V. Nitric oxide: From the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases / V.V. Fateeva, O.V. Vorobyova. – DOI 10.17116/jnevro2017117101131-135 // Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. – 2017. – Vol. 117. – P. 131–135. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171501> (date of the application: 21.09.2018).
13. Homocystamides promote free-radical and oxidative damage to proteins / M. Sibrian-Vazquez, J.O. Escobedo, S. Lim [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0909737107 // Proc Natl Acad Sci. USA. – 2010. – Vol. 107. – P. 551–554. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080717> (date of the application: 05.10.2016).
14. Pichardo D. Effect of Nitrous Oxide Exposure during Surgery on the Homocysteine Concentrations of Children / D. Pichardo, I.A. Luginbuehl, Y. Shakur [et al.]. – DOI [org/10.1097/ALN.0b013e318259a8cc](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318259a8cc) // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 117. – P. 15–21. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584536/> (date of the application: 20.03.2019).
15. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases / Q. Chen, Q. Wang, J. Zhu [et al.]. – DOI 10.1111/bph.13828 // Br J Pharmacol. – 2018. – Vol. 175 (8). – P. 1279–1292. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430357> (date of the application: 20.03.2019).

УДК 57.045

Целуйко С.С., Гобунов М.М., Григорьев Д.А., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С.,
Шиккульский А.С., Алатарцева С.П., Бондаренко К.Д., Боговин М.С., Кропотова М.Е.
**ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
СТРУКТУРУ МУКОЦИЛИАРНОГО АППАРАТА РЕСПИРАТОРНОГО
И ВОЗДУХОНОСНОГО ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**
ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Аннотация: Мукоцилиарный клиренс является одним из наиболее эффективных механизмов защиты респираторных путей от инородных частиц. Воздействие холодного стресса деструктивно влияет на слизистую оболочку трахеи и, следовательно, на мукоцилиарный аппарат. В обзоре рассмотрены достижения исследовательских групп в изучении морфофункциональных изменений в мукоцилиарном аппарате при воздействии холодного стресса и экспериментальная модель мукоцилиарной недостаточности.

Целью обзора является систематизация научных знаний о мукоцилиарном клиренсе.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, микроворсинки реснитчатого эпителия, холодное воздействие, низкие температуры

Tseluyko S.S., Gobunov M.M., Grigoriev D.A., Mikhailova P.A., Nesterenko T.S.,
Shikulsky A.S., Alatarseva S.P., Bondarenko K.D., Bogovin M.S., Kropotova M.E.
**INFLUENCE OF COLD IMPACT ON THE MORPHOFUNCTIONAL STRUCTURE
OF THE MUCOCILIARY APPARATUS OF THE RESPIRATORY
AND AIRWAY RESPIRATORY SYSTEM**
FSBEI HE Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

Abstract: Mucociliary clearance is one of the most effective mechanisms for protecting the respiratory tract from foreign particles. The impact of cold stress destructively affects the mucous membrane of the trachea and, therefore, the mucociliary apparatus. The review discusses the achievements of research groups in the study of morphofunctional changes in the mucociliary apparatus under the influence of cold stress and an experimental model of mucociliary insufficiency.

The aim of the review is to systematize scientific knowledge about mucociliary clearance.

Key words: mucociliary clearance, microvilli of the ciliary epithelium, cold exposure, low temperatures.

Методы исследования: анализ научной литературы.

Слизистая оболочка дыхательных путей выполняет функцию защитного барьера органов дыхания от микроорганизмов, механических частиц, химических агентов благодаря наличию механизма мукоцилиарного транспорта, который обеспечивается эффективным колебанием ворсинок реснитчатого эпителия - одной из важнейших частей этого аппарата [1, 9]. Воздействие неблагоприятных факторов внешней среды деструктивно влияет на морфофункциональную структуру слизистой оболочки трахеи и, следовательно, на мукоцилиарный аппарат. Патологические реакции в слизистой оболочке трахеи, возникающие в условиях низких температур, мало изучены, поэтому исследователи уделяют особое внимание не только изучению гистохимических характеристик слизистой оболочки и механизму её мукоцилиарного транспорта, но и ее структурных и функциональных изменений при воздействии неадекватных раздражителей. Наиболее важным из них считается холодное воздействие [1, 3, 4, 6, 7].

В 2009 г. проводилось исследование, целью которого считалось изучение мукоцилиарного клиренса в норме и при холодном воздействии, а также установление морфологических критериев, регистрирующих эти изменения. Этот эксперимент показал, что на поверхности эпителиального пласта возрастает количество бронхиального секрета, в его составе выявляется высокое содержание гли-

козаминогликанов, микроорганизмов и наночастиц. Также было обнаружено, что обильное количество секрета замедляет колебание ресничек, склеивая их. Выявились реснички в состоянии отека, часть ресничек потеряла мембраны и обнаруживались только сократительные микротрубочки. Авторы считают данные изменения характерными для стадии адаптивного напряжения.

Дальнейшее изучение данной проблемы выявило другой возможный критерий в оценке работы мукоцилиарного аппарата - активация щелочной фосфатазы в гранулах тучных клеток в условиях длительного холодового воздействия, что предположительно обеспечивает регуляцию процесса регенерации эпителиальных слоя клеток [2, 5, 8, 10].

Оценивая изменения процесса регенерации эпителиальных клеток трахеи у белых крыс-самцов разного возраста при общем охлаждении организма животных, исследователи заключили, что воздействие низких температур также проявляется изменением соотношения процессов липидной перекисидации и работы антиоксидантной системы, при этом соотношение меняется в сторону перекисного окисления липидов. Данные нарушения приводят к снижению процессов регенерации, уменьшению количества эпителиальных клеток, нарушению их морфологической структуры. Критериями окислительного стресса служили: диеновые конъюгаты, гидроперекиси липидов и витамин Е. Выяснилось, что регенеративные процессы в слизистой оболочке трахеи в большей степени замедляются у больных пожилого возраста, и еще больше усугубляются при воздействии холодового раздражителя [3]. Другие исследования также выявили достоверные изменения работы антиоксидантной системы - преобладание оксидативной активности в клетках мукоцилиарного аппарата, у жителей крайнего севера, при снижении температуры окружающей среды [4].

Нами была проведена исследовательская работа на базе ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России “Моделирование гипогравитации в условиях холодового воздействия и их влияние на эпителий слизистой оболочки трахеи крыс”. Целью эксперимента стало выявление эффекта холодового воздействия на слизистую оболочку эпителия трахеи во время пребывания их в ортостатическом положении. 20 особей были разделены на 2 группы (контрольную и экспериментальную) по 10 особей в каждой. Крысы, входящие в экспериментальную группу, вывешивались в камеры гипогравитации (по одной особи в камере) с подъёмом каудальной части на 15 градусов в течение 28 суток и в течение 3-х часов помещались в климатическую камеру для охлаждения ежедневно. В качестве основных методов контроля использовались: частота биения ресничек (ЧБР) - это количество циклов, совершаемых ресничками в секунду времени, измеряемое в герцах (Гц), а также гистологический анализ тканей трахеи [11].

В результате получены следующие данные. Частота колебания ресничек у экспериментальной группы снизилась с 23,82 Гц до 4, 57 Гц. Сочетание двух патогенных факторов, а именно длительного воздействия холода в течение 30 дней и ортостатического вывешивания существенно усугубляет гистологическую картину. На всем протяжении эпителиальной выстилки визуально наблюдается уменьшение высоты эпителия по сравнению с интактной группой и группой ортостатического вывешивания животных. Ядра клеток становятся более округлой формы, заметно снижается высота ресничек мерцательного эпителия. На некоторых участках эпителия в большом количестве обнаруживаются расширенные сосуды с форменными элементами крови, склеенными в виде монетных столбиков, напоминающие сладж-феномен. Данные результаты подтверждают непосредственное влияние холодового воздействия на морфофункциональную структуру реснитчатого эпителия [1, 3, 4, 7, 11].

Подводя итоги, нужно сказать о важности и актуальности исследования данной темы в силу особенности климата нашей страны. Зная особенности морфофункциональных изменений мукоцилиарного клиренса в холодových условиях открывается возможность профилактировать, коррегировать и разрабатывать новые виды терапии, заболеваний дыхательной системы.

Список литературы

1. Целуйко С.С. Ультра структурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодovом воздействии / С.С. Целуйко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2009. – Вып. 33. – С. 7–12. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrastrukturnaya-o> (дата обращения: 19.04.2020).

2. Целуйко С.С. Гистохимическая локализация кислой и щелочной фосфатаз в эпителии трахеи при холодовом воздействии / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 66. – С. 33–40. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gistohimicheskaya-l> (дата обращения: 19.04.2020).
3. Намаконова В.С. Воздействие низких температур на эпителий дыхательных путей и реакции перекисного окисления липидов в легких у крыс различного возраста / В.С. Намаконова, Н.П. Красавина, С.С. Целуйко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 63. – С. 61–65. – URL: <https://cfpd.ru/documents/63/10.pdf> (дата обращения: 19.04.2020).
4. Андронов С.В. Изменение показателей вентиляции легких (ЖЕЛ, ОФВ 1), активности назального мукоцилиарного клиренса (vсах.), показателей железоиндуцированной ХЛ (S/tg2a) у жителей Крайнего Севера в зависимости от климатогеографических условий / С.В. Андронов, А.А. Лобанов // Вестник новых медицинских технологий : электронное издание. – 2012. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pokazatel> (дата обращения: 19.04.2020).
5. Агеев А.К. Гистохимия щелочной и кислой фосфатаз человека в норме и патологии / А.К. Агеев. – Ленинград : Медицина, 1969. – 144 с. – URL: <http://tedxlviv.com/gistohimija-shhe-lochnoj-i-kisloj> (дата обращения: 20.04.2020).
6. Гривенников И.А. Эмбриональные стволовые клетки и проблема направленной дифференцировки // Успехи биологической химии. – 2008. – Т. 48. – С. 181–220. – URL: <http://www.inbi.ras.ru/ubkh/48/Grivennikov.pdf> (дата обращения: 20.04.2020).
7. Современные взгляды на вопросы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток органов дыхания в норме и при холодовых воздействиях / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Д.А. Семенов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vzglyad> (дата обращения: 19.04.2020).
8. Fredricsson B. The distribution of alkaline phosphatase in the rat lung / B. Fredricsson // Acta Anat. – 1956. – № 26. – P. 246–256. – URL: <https://doi.org/10.1159/000141099> (date f the application: 20.04.2020).
9. Волкова О.В. Основы гистологии с гистологической техникой : учебник / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – Москва : Медицина, 1982. – 304 с. – URL: <http://www.twirpx.com/file/1719069/> (дата обращения: 20.04.2019).
10. McComb R.B. Alkaline Phosphatase / R.B. McComb, G.N.Jr. Bowers, S. Posen. – New York ; London : Plenum Press, 1979. – 917 p. – URL: <https://books.google.ru/books?isbn=1461329701> (date f the application: 20.04.2020).
11. Морфофункциональная структура трахеи крыс при ортостатическом вывешивании с холодовым воздействием в эксперименте / М.М. Горбунов, С.С. Целуйко, А.Н. Одирев [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (28). – С. 35–37. – URL: <https://www.amursma.ru/upload/iblock/6b3/N4-2019-8.pdf> (дата обраения: 20.04.2020).

УДК 612.017.1 : 616-092

Цыбиков Н.Н.

**МУКОЗНЫЙ ИММУНИТЕТ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ
ФГБОУ ВО ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ,
ЧИТА, РОССИЯ**

Резюме. Представлены собственные и литературные данные о различных компонентах мукозного иммунитета в условиях нормы и патологии. Проведен анализ механизмов хронизации острого воспалительного процесса на слизистых и коже, инициированного биологическими патогенами.

Ключевые слова: мукозный иммунитет, лимфоциты, антитела, воспаление

Tsybikov N.N.

MUCOSAL IMMUNITY IN HEALTH AND DISEASE
Chita state medical academy, Chita, Russia

Abstract. The article reviews literature and own data on mucosal immunity in health and disease. It presents the analysis of mechanisms, turning acute inflammatory processes induced by biological pathogens on skin and mucosa, into chronic.

Key-words: mucosal immunity, lymphocytes, antibodies, inflammation.

Мукозный иммунитет (МИ) - громадная совокупность компонентов врожденного и адаптивного иммунитета слизистых с количеством иммуноцитов, на порядки превышающих их в других компартаментах организма. МИ имеет специфические особенности на различных уровнях слизистых совокупностей [16]. Так МИ назофарингального отдела отличается от МИ кишечника, а последний - от слизистой уrogenитального тракта или глаза [16]. Вместе с тем, МИ присущи общие черты вне зависимости от этажа слизистой поверхности организма. Так, первые минуты онтогенеза новорожденного, сопровождаются контактом с представителями биопатогенов внешнего мира: вирусы, бактерии, риккетсии, грибы и пр. и сразу же включаются реакции врожденного иммунитета. Чем они представлены? В составе слизи содержатся антимикробные пептиды (АМП): а и бета-дефензины, кателицидины, рибонуклеаза, пептид, экспрессируемый печенью, лизоцим и др. [10]. АМП синтезируются эпителиальными клетками, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами слизистых [2]. Суммарный бактерицидный эффект АМП может быть недостаточным для полной элиминации биологических патогенов, однако они способствуют низкому уровню условно-патогенной флоры на поверхности слизистых. Помимо прямого бактерицидного эффекта, АМП препятствуют адгезии, колонизации и инвазии микроорганизмов в субэпителиальные образования. Более того, АМП наряду с DAMPs (молекулярные образы, ассоциированные с молекулами повреждения или аларминами) и PAMPs (патоген ассоциированные молекулярные образы) активируют клетки слизистой к продукции ими цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, т. е., таким образом, подготавливаются первые шаги адаптивного иммунитета [8]. Следует указать, что в онтогенеза рано включается мукоцилиарный клиренс и проявляет свои свойства собственно муцин, агрегирующий микроорганизмы и следовательно, препятствующий их адгезии и инвазии [4, 15].

Среди гуморальных компонентов МИ доминирующее место занимает IgM и секреторный sIgA, синтез которого, вероятно, начинается в эмбриогенезе В1-лимфоцитами. В плазматических клетках мономеры IgA приобретают J-цепь (связывающая цепь), а при транспорте через эндотелий SK (секреторный компонент) и IgA становится чаще всего димером или, что реже, тримером и тетрамером [13]. Важно отметить то, что на люминарной поверхности эпителия sIgA ориентирован через Fc-рецептор Fab-фрагментами в полость органа и следовательно доступен для контакта с PAMPs. Секреторный IgA является полиспецифичным, низкоаффинным и поэтому контактирует с громадным количеством PAMPs, проходящими с воздушным или пищевым потоками, а следовательно бло-

кирует адгезию и инвазию патогенных микробов. Секреторный IgA не является опсономом, не способен активировать комплемент и следовательно не вызывает классического воспаления на поверхности слизистых [17]. Есть указания на то, что примерно аналогичное происхождение и функцию выполняет IgM. По крайней мере, точно доказано, что IgM приобретает в плазмочите J-цепь, т. е. приобретает свойство секреторного. Однако сложно представить IgM в виде димера с учетом его громадной молекулярной массы – около миллиона дальтон [8].

Не исключено, что sIgA, обладая высокой полиспецифичностью вырабатывается как антиидиотип, что позволяет регулировать уровень идиотипов sIgA. По иному сложно представить механизмы, ограничивающие синтез первичных sIgA. Как будет показано ниже, sIgA регистрируется в секретах слизистых в качестве аутоантител к громадному разнообразию антигенов, включая даже иммунопривелигированную влагу передней камеры глаза.

На более поздних этапах онтогенеза при включении адаптивного иммунитета в слизь трансудируют из крови IgG, IgD, IgM, IgA, IgE, обладающие высокой специфичностью и аффинностью, и, в связи с этими свойствами, низкой эффективностью по связыванию многообразных антигенов в потоке воздуха или пищевого комка. Есть указания на то, что В1-лимфоциты способны синтезировать IgD, однако его участие в МИ не исследовано [6].

Клеточный компонент МИ представлен громадным разнообразием клеток: эпителий, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, мастоциты, внутриэпителиальные субпопуляции лимфоцитов – Т – клетки, киллерные клетки (естественные NK-клетки, киллерные и лимфокинактивированные киллерные клетки), В1-лимфоциты, – субпопуляция NK-клеток с фенотипом CD56+/CD16- или Pit-клетки. Выделяют так называемых, проходящий пул лимфоцитов через систему МИ и резидентный. Первый представлен классическими Т- и В-лимфоцитами, праймированными в лимфоузлах, ко вторым, кроме описанных выше, относят недавно описанные клетки: Tgm-лимфоциты (резидентные клетки памяти, потомки Tscm (предшественники Т – клеток памяти и Tcm (Т центральных клеток памяти). Tgm-лимфоциты присутствуя в пограничных слоях слизистых, проявляют полифункциональные свойства: индуцируют толерантность к комменсалам слизистых; контролируют резидентные макрофаги, В1-лимфоциты, регулируют НКТ-, гамма-бета- Т-лимфоциты и ИЛС-лимфоциты; инициируют быстрые реакции местного врожденного иммунитета [8].

Совершенно особое место среди клеток врожденного иммунитета занимают недавно описанные ИЛС- лимфоциты (Innate Lymphoid Cells – врожденные лимфоидные клетки). Являясь потомками натуральных Т-киллеров, ИЛС-лимфоциты потеряли антигены Т- В- и NK-лимфоцитов, стали резидентными в МИ по качеству продуцируемых молекул разделились на три класса: ИЛС 1, 2 и 3. Многообразие эффекторных молекул позволяет предполагать их высокую полифункциональность. Так ИЛС 1 класса защищают слизистую от зараженных клеток паразитами и вирусами, ИЛС 2 класса эффективны против многоклеточных организмов, а ИЛС 3 через посредников убивают внеклеточные бактерии [14]. Однако есть много оснований полагать, что ИЛС лимфоциты могут доминировать в реакциях акцептивного иммунитета.

Понятие акцептивного иммунитета внедрено в иммунологию относительно недавно и подразумевает формирование иммунологической толерантности к комменсалам слизистых [3]. Основная задача классической иммунологии – распознать «чужое» и уничтожить, позже была усложнена – различить «свое» и «чужое», сегодня актуализирована определением сотни комменсалов слизистых, защитить их от реакций адаптивного и врожденного иммунитета организма, ограничить действия патогенной флоры против комменсалов и жестко препятствовать возможности проникновения симбиотов в подэпителиальное пространство. Другими словами акцептивный иммунитет направлен на сохранение гомеостаза микробиоты слизистых. На наш взгляд, в понятие акцептивного иммунитета можно включить механизмы формирования толерантности к громадному разнообразию пищевых антигенов, а также к гаптенам и антигенам в составе воздушного потока респираторного тракта и антигенов, фиксирующихся на коже. Однако в настоящее время, в большинстве случаев, не существует ответов на поставленные вопросы.

К молекулярным факторам МИ относят PRR (pattern recognition receptors), находящихся практически на всех клетках слизистых. PRR представлено 4 различными семействами: Toll-подобные рецепторы (TLRs), рецепторы лектинов типа C (CLRs), индуцируемые геном ретиноевой кислоты (RIGRs), и неклеотид-связывающие рецепторы (NODRs). К PRR относят макрофагальные скавенджер-рецепторы (SR-A), рецептор маннозы, а также бета 2-интегрины [16].

Помимо PAMPs микробиоты на поверхности слизистых присутствует громадное количество антигенов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В специальных исследованиях нами показано, что в составе зубодесневой жидкости, смешанной слюне, назальном секрете, слезной жидкости и во влаге передней камеры глаза обнаруживаются практически все иммуноглобулины, интерлейкины, эндотелин-1, шапероны, нейроспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый протеин, белок S - 100 миелин-ассоциированный гликопротеин, альфа-дефензины. Следует отметить, что уровень про- и противовоспалительных цитокинов в биологических жидкостях здоровых добровольцев закономерно превышал их содержание в сыворотке крови [5, 7, 9, 12]. Этот факт отображает напряжение МИ в исследованных этажах слизистых организма, инициируемых DAMPs и PAMPs, а также иными антигенами, частично перечисленных выше.

В многочисленных исследованиях нами установлено, что практически ко всем антигенам, зарегистрированным на поверхности слизистых выявляются аутоантитела класса sIgA, а сыворотках крови – класса IgG. У больных хроническим генерализованным пародонтитом, острым гнойным периоститом (в десневой и ротовой жидкостях) [5], хроническими рецидивирующими риносинуситами (в смывах полости носа) [11], сахарным диабетом 2 типа, открытоугольной глаукомой (слезная жидкость, влага передней камеры глаза) уровень аутоантител класса sIgA значительно возрастал, что, несомненно, способствовало эффективной элиминации антигенов с поверхности слизистых.

Секреторный IgA не способен активировать комплемент и не является опсономом и поэтому не способен в составе иммунных комплексов вызвать классическое воспаление на слизистых здоровых лиц. Иная картина наблюдается при инициации воспаления патогенной флорой. В этом случае включаются реакции адаптивного иммунитета, синтезируются аутоантитела класса IgG с комплементактивирующей способностью и опсонизирующими свойствами. Иммунные комплексы в таком варианте, с одной стороны, элиминируют антигены, а с другой, усиливают локальное воспаление и представляют по сути важный компонент хронизации воспалительного процесса. Такой вариант пролонгации воспаления нами неоднократно обсуждался [5, 7, 9, 11].

Варианты хронизации острого воспаления на слизистых и коже многообразны. Нами представлены серьезные доказательства аутоиммунного компонента в механизмах рецидива атопического дерматита, где в качестве аутоантигена выступают дериваты различных типов коллагена, поврежденных металлопротеиназами в острый период заболевания. Вполне вероятно формирование в дерме иммунных комплексов, поддерживающих «порочные» круги пролонгированного воспаления при атопическом дерматите.

Перманентный фагоцитоз на слизистых оболочках здоровых лиц не может не сопровождаться гиперпродукцией про- и противовоспалительных цитокинов. Высокий уровень цитокинов потенциально опасен, т. к. в случае резорбции несет угрозу системного воспалительного ответа. Однако в большинстве случаев этого не происходит вследствие физиологической элиминации цитокинов из слизи. Чем элиминируются лейкотриены? Как нами показано, основным механизмом элиминации цитокинов являются аутоантитела класса sIgA [5, 7, 9, 11].

Следует учесть, что образованные иммунные комплексы повреждают эндотелий, моноциты и макрофаги, продуцирующие тканевой фактор (TF), а также тромбоксан A₂ (TxA₂), агрегирующий тромбоциты и лейкоциты. Образованные микрофibrиновые сгустки и агрегаты клеток крови блокируют микроциркуляцию в зоне воспаления и усиливают альтерацию, а следовательно, углубляют и пролонгируют воспаление.

Процесс фибринообразования не может не сопровождаться появлением активных факторов – ферментов системы свертывания крови (11a, 1Xa, Xa, U11a). Последние способны вызвать образова-

ние аутоантител, и, следовательно, формирование новых иммунных комплексов, включающихся в патогенез пролонгации воспаления [1].

Таким образом, МИ характеризуется многообразными механизмами врожденного иммунитета, характеризующими различными фенотипами лимфоидных клеток, антимикробными пептидами, секреторными иммуноглобулинами и т. д., реализующими не только первую линию защиты, но и инициирующими реакции адаптивного иммунитета. Клеточный или гуморальный дефицит МИ сопровождается адгезией и колонизацией патогенной флоры с развитием острого воспаления с возможной последующей пролонгацией и хронизацией процесса.

Список литературы

1. Цыбиков Н.Н. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1986. – № 2. – С. 23–28.
2. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей // Иммунология. – 2017. – № 38 (4). – С. 234–238.
3. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 1–12.
4. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль в патогенезе пневмонии / Н.Г. Плеханова, Н.М. Кодрашова, Б.И. Гельцер [и др.] // Иммунология. – 2017. – № 38 (2). – С. 124–129.
5. Содержание некоторых цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при одонтогенных абсцессах ЧЛЮ / Н.Н. Цыбиков, М.Ю. Игнатов, Е.Т. Доманова [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 5. – С. 15–16.
6. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А.А. Лушова, Э.А. Жеремян, Е.А. Астахова [и др.]. – DOI 10.24411/02064952-2019-16009 // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 6. – С. 63–75.
7. Уровень цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 67–69.
8. Хайтов Р.М. Иммунология: атлас / Р.М. Хайтов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 624 с. : ил.
9. Цыбиков Н.Н. Содержание эндотелиина, нейроспецифической енолазы и аутоантител к ним в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.Н. Цыбиков, О.Л. Шовдра, Е.В. Пруткина // Вестник офтальмологии. – 2010. – № 4. – С. 14–16.
10. Aisenbrey C. The mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides refined by novel concepts from biophysical investigations / C. Aisenbrey, A. Marquette, B. Bechinger. – DOI 10.1007/978-981-13-3588-4_4 // Adv. Exp. Med. – Biol. – 2019. – Vol. 1117. – P. 33–64. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980352/> (date of the application: 02.03.2020).
11. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis / N.N. Tsybikov, B.I. Kuznik, E.V. Egorova [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3880 // Allergy and Asthma Proceedings. – 2015. – Т. 36, № 6. – P. 473–480. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26534753/> (date of the application: 02.03.2020).
12. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, tarcccl17, neopterin, and a-defensins / N.N. Tsybikov, B.I. Kuznik, E.V. Egorova [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2016.37.3899 // Allergy and Asthma Proceedings. – 2016. – Т. 37, № 1. – P. 35–42. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831845/> (date of the application: 02.03.2020).
13. Free and complexed secretory immunoglobulin A triggers distinct intestinal epithelial cell responses / R.S. Goncalves, F. Safavie, A. Fasano, M.B. Sztein. – DOI 10.1111/cei.12801 // Clinical and Experimental Immunology. – 2016. – Vol. 85 (3). – P. 338–347. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084834/> (date of the application: 02.03.2020).
14. Innate Immunity of Neonates and Infants / J.C. Yu, H. Khodadadi, A. Malik [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01759 // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1759. – URL :

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077196/pdf/fimmu-09-01759.pdf> (date of the application: 02.03.2020).
15. Kabat A.M. The Mucosal Immune System and Its Regulation by Autophagy / A.M. Kabat, J. Pott, K.J. Maloy. – DOI 10.3389/fimmu.2016.00240 // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P. 240. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00240/full> (date of the application: 02.03.2020).
16. Kiyono H. Immunologic and functional differences among individual compartments of the mucosal immune system / H. Kiyono, K. Fujihashi, J. Mestecky. – DOI 10.1201/9781317212942-3 // Principles of Mucosal Immunology. – Garland Scienceblisher, 2020. – 614 p. – URL: https://www.researchgate.net/publication/341351441_Immunologic_and_functional_differences_among_individual_compartments_of_the_mucosal_immune_system (date of the application: 02.03.2020).
17. Li Y. The Effects of Secretary IgA in the Mucosal Immune System / Y. Li, L. Jin, T. Chen. – DOI 10.1155/2020/2032057 // BioMed Research International. – 2020. – Vol. 2020, Article ID 2032057. – 6 p. – URL: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/2032057/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=HDW_MRKT_GBL_SUB_ADWO_PAI_DYNA_JOUR_X_PJ_GROUP3&gclid=EAIaIQobChMI-bXj05af7AIVSYjVCh0EMgn5EAAYASAAEgJOqfD_Bw (date of the application: 02.03.2020).

УДК 616.153.915:616.003.233:616.33-002.2-053.2

Щербак В.А.

**РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Обследовано 109 больных хроническим гастритом в возрасте 9-16 лет. При хроническом гастрите у детей выявлено новое звено патогенеза. У больных в желудочном соке происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов, что можно рассматривать как дополнительный фактор его агрессии, а это, в свою очередь, способствует увеличению дополнительной продукции соляной кислоты.

Ключевые слова: хронический гастрит, дети, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, *H.pylori*

Shcherbak V.A.

**THE ROLE OF PEROXIDATION OF GASTRIC JUICE LIPIDS
IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. 109 patients with chronic gastritis at the age of 9-16 years were examined. In chronic gastritis in children, a new pathogenesis link has been identified. In gastric juice lipid peroxidation products accumulate, which can be considered as an additional factor of its aggression, and this, in turn, helps to increase the additional production of hydrochloric acid.

Key words: chronic gastritis, children, lipid peroxidation, diene conjugates, *H. pylori*

Проблема хронических гастритов (ХГ) является весьма актуальной в связи с широким распространением этой патологии среди детей и подростков и не до конца выясненными механизмами развития данной патологии. Распространенность гастритов у детей составляет 8-12% и продолжает увеличиваться [1, 2, 4].

Цель работы состояла в изучении роли перекисного окисления липидов в развитии ХГ у детей.

Материалы и методы. Обследовано 109 больных ХГ в возрасте 9-16 лет. Все дети находились в фазе обострения. Диагноз ХГ подтверждался фиброгастродуоденоскопией. Поверхностный ХГ выявлен у 48 детей, эрозивный – у 35, гипертрофический – у 18 и смешанный – у 8 больных. Желудочный сок получали при фракционном исследовании по Н.И. Лепорскому (стимулятор – мясной бульон). Диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ), вещества с изолированными двойными связями (ВИДС) определяли по И.А. Волчегорскому (1989). Оптическую плотность изопропанольного экстракта измеряли против соответствующего контроля при 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК) и 278 нм (поглощение КД и СТ). По этическим соображениям мы не проводили зондирование у здоровых детей, поэтому сравнения проведены с больными с функциональными изменениями желудка. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты. Ведущей жалобой при поступлении в стационар были боли в животе, на них указывали 92,6% пациентов. Боли в основном локализовались в эпигастрии (77,8%), хотя нередко распространялись на левое и правое подреберье и подвздошную область (21,3%). Среди жалоб желудочно-кишечной диспепсии доминировали тошнота (38,1%), изжога (25,2%) и отрыжка (19,6%). Склонность к запорам была у 18,2%, а на разжижение стула указывали 21,4% пациентов. Наследственную предрасположенность к гастродуоденальной патологии имели 40,3% детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась у 71,2% случаев. Раннее искусственное вскармливание, как один из факторов, провоцирующих ХГ, отмечали 37,7% человек.

Морфологический диагноз хронического гастрита ставился на основании модифицированной Сиднейской системы. Преобладающей формой гастрита при гистологическом исследовании был атрофически-гиперпластический - 59,1% больных. Для него характерно сочетание морфологических признаков атрофических и гиперпластических процессов. У наблюдаемых нами пациентов преобладала очаговая атрофия слабой степени выраженности. При гистологическом исследовании частота *H. pylori* (+) пациентов составила 69%. 1 степень обсемененности *H. pylori* (менее 20 бактерий в поле зрения) по данным гистологии была у 18,9% детей, 2 степень (20-50 бактерий) – у 38,8%, 3 степень (более 50 бактерий в поле зрения) установлена у 11,3% больных. Кислотообразующая функция была исходно повышенной у 71,6% больных, остальные дети имели сохранный тип секреции.

Содержание первичных и вторичных продуктов липопероксидации было значительно повышено (таблица 1). Причем уровень этих соединений находился в прямой зависимости от формы хронического гастродуоденита и типа желудочной секреции: более значительное накопление гидроперекисей наблюдалось при эрозивном ХГ и у больных с повышенной секреторной активностью. Так, концентрация ДК при эрозивной форме превышала контроль в 2,49 раза в базальном секрете и 2,46 раза в стимулированном по сравнению с контролем. Накопление КД и СТ у пациентов с эрозивным ХГ было в 2,46 раза большим в базальном и 2,53 в стимулированном соке по отношению к детям с функциональными нарушениями желудка.

Таблица 1

Показатели ПОЛ желудочного сока детей, больных ХГ, в зависимости от формы болезни (M±SD)

Показатель	Контроль (n=13)	Поверхностный ХГ (n=48)	Гипертрофический ХГ (n=18)	Эрозивный ХГ (n=35)	Смешанный ХГ (n=8)
ВИДС (E ₂₂₀ /мл желудочного сока)	0,198±0,014 0,161±0,009 p ₁ <0,05	0,195±0,015 0,239±0,014 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05	0,218±0,019 0,197±0,013 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	0,302±0,027 0,277±0,024 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ <0,01	0,175±0,022 0,286±0,003 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001
ДК (E ₂₃₂ /мл же- лудочного сока)	0,288±0,025 0,411±0,046 p ₁ <0,01	0,593±0,039 0,666±0,029 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05	0,456±0,018 0,394±0,011 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05; p ₃ >0,05	0,717±0,017 0,789±0,025 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001	0,570±0,015 0,771±0,024 p ₁ <0,001; p ₂ <0,01; p ₃ <0,001
КД и СТ (E ₂₇₈ /мл желудочного сока)	0,221±0,016 0,231±0,0020 p ₁ >0,05	0,334±0,028 0,374±0,032 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001	0,305±0,038 0,290±0,025 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	0,545±0,016 0,585±0,057 p ₁ >0,05; p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	0,267±0,034 0,371±0,014 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	1,45±0,09 2,54±0,26 p ₁ <0,01	3,49±0,25 3,11±0,22 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ >0,05	2,21±0,26 1,91±0,14 p ₁ >0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,01	3,21±0,43 3,45±0,14 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	3,57±0,11 2,83±0,16 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ >0,05
E ₂₇₈ /E ₂₂₀	1,12±0,05 1,43±0,10 p ₁ >0,05	1,76±0,09 1,68±0,10 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ >0,05	1,46±0,21 1,43±0,11 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	2,30±0,12 2,58±0,17 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001; p ₃ <0,05	1,37±0,11 1,29±0,13 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

Примечания: первая строка в каждой группе соответствует базальному секрету, вторая строка – стимулированному.

p₁ – статистическая значимость между базальной и стимулированной порциями.

p₂ - статистическая значимость базальной порции по сравнению контролем.

p₃ - статистическая значимость стимулированной порции по сравнению с контролем.

Уровень ДК у больных с увеличенным типом секреции превышал показатели при сохранной функции желудочных желез на 47,7% в базальной и 47,5% - в стимулированной порциях сока (табл. 1). Аналогичные данные получены при сравнении содержания кетодиенов и сопряженных триенов.

Нами зарегистрированы прямые корреляционные связи между уровнем ДК и общей кислотностью желудочного сока ($r=+0,62$, $p<0,05$) и между содержанием ТБК-активных продуктов и кислотностью ($r=+0,52$, $p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение желудочной секреции сопровождается избыточной липопероксидацией и повреждением слизистой оболочки в условиях агрессивной кислой среды, а увеличение продуктов ПОЛ в составе желудочного сока следует рассматривать как дополнительный фактор его агрессивности.

Следовательно, высокая кислотообразующая способность желудочного сока, с одной стороны, увеличивает повреждение клеточных мембран с образованием продуктов ПОЛ, а с другой, накопление продуктов липопероксидации в желудочном соке стимулирует его кислотность. Это приводит к возникновению порочного круга, разорвать который бывает очень сложно, хотя это и является задачей врача-педиатра.

При анализе состояния ПОЛ в зависимости от этиологии заболевания выявлено увеличение уровня липопероксидации желудочного сока у хеликобактер-ассоциированных больных по сравнению с неинфицированными пациентами. Вещества с изолированными двойными связями были выше на 54%, ДК – в 2,3 раза, а КД и СТ – в 2,4 раза. Концентрация продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, у больных инфекционным ХГ превышала показатель при *H.pylori*(-) форме на 38%. Коэффициенты отношения продуктов ПОЛ к субстратам для этих реакций были значительно выше при хеликобактерной этиологии ХГ. Так, E_{232}/E_{220} был повышен на 66%, а E_{278}/E_{220} – на 68% по сравнению с хеликобактер-негативными пациентами.

Обсуждение. В патогенезе ХГ важная роль принадлежит свободным радикалам и активируемым ими процессам ПОЛ [5]. Непрерывное образование радикалов в организме человека происходит в результате естественного метаболизма и усиливается в ответ на воздействие некоторых факторов внешней среды. Постоянное течение свободнорадикальных процессов в физиологических условиях уравновешено такой же скоростью их дезактивации антиоксидантами. Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты вызывает развитие «оксидантного стресса», который в настоящее время рассматривается как один из общих механизмов повреждения клеточных мембран [6].

Полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли процессов ПОЛ в развитии ХГ у детей. Наибольшие изменения зарегистрированы у пациентов с хеликобактерным гастритом. *H. pylori* по мнению многих авторов является основным патогеном, вызывающим ХГ [7, 8].

Выявленные изменения показывают, что *H. pylori* является основным патогеном, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка, а эрадикация этого микроорганизма является обязательной. Эти данные о количестве продуктов перекисного окисления липидов в желудочном соке могут быть использованы с диагностической целью и, кроме того, они обосновывают подход к терапии с применением антиоксидантов.

Заключение. Таким образом, при хроническом гастрите у детей выявлено новое звено патогенеза. У больных в желудочном соке происходит накопление продуктов ПОЛ, что можно рассматривать как дополнительный фактор его агрессии, а это, в свою очередь, способствует увеличению дополнительной продукции соляной кислоты.

Список литературы

1. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / под редакцией С.В. Бельмера, А.Б. Разумовского, А.И. Хавкина. – Москва : Медпрактика-М, 2017. – 536 с.
2. Детские болезни : учебник / В.А. Щербак, Н.Н. Ильина, И.Н. Гаймоленко [и др.]. – Чита : Экспресс-издательство, 2008. – 948 с.

3. Региональные особенности течения инфекции *Helicobacter pylori* у детей европеоидного населения Сибири / Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков, В.И. Фурцев, М.В. Гончарова // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 9–13.
4. Щербак В.А. Анализ заболеваемости детей в Забайкальском крае: дискуссионные вопросы диагностики и лечения болезней органов пищеварения у детей // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 66–69.
5. Щербак В.А. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита у детей, проживающих в Читинской области / В.А. Щербак, Г.А. Дремина, Н.М. Щербак // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 103–104.
6. Щербак В.А. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей / В.А. Щербак, А.В. Цапп // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 15–20.
7. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E.J Kuipers [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1353–1367.
8. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-312288 // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30.

УДК 616-092.19

Юрчук К.С.

**РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК
В РАБОТЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ) являются сетчатыми структурами генетического материала, которые высвобождаются при активации нейтрофилов, а сам процесс получил название нетоза. Данные сетчатые структуры содержат в своем составе хроматин с большим количеством белков, имеющих множество свойств. Изначально ВНЛ были открыты как один из механизмов защиты от патогенов. Однако появилось множество данных об участии ВНЛ в патогенезе различных заболеваний, например, канцерогенезе, аутоиммунных реакциях, сахарном диабете, атеросклерозе и тромбозах. ВНЛ могут являться основой для адгезии эритроцитов и тромбоцитов, при этом идет как активация тромбоцитов, так и тромбоцит-индуцированная активация нейтрофилов с выбросом новых сетей. Таким образом, ловушки принимают активное участие в образовании тромбов.

Ключевые слова: внеклеточные нейтрофильные ловушки, нейтрофилы, тромбоз, атеросклероз, тромбоциты, агрегация

Yurchuk K.S.

ROLE OF EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAPS IN HEMOSTASIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Extracellular neutrophil traps (NETs) are web-like structures of genetic material, that release when neutrophils are activated, and this process is called netosis. These web-like structures contain chromatin with a large number of proteins with many properties. Initially, NETs were discovered as one of the mechanisms of protection against pathogens. However, participation of NETs in various other processes has been explored for example, carcinogenesis, autoimmune reactions, diabetes mellitus, atherosclerosis and thrombosis. NETs can be the basis for adhesion of erythrocytes and platelets, with both platelet activation and platelet-induced activation of neutrophils, that leads to the releasing of new networks. Thus, traps take an active part in the formation of blood clots.

Key words: extracellular neutrophil traps, neutrophils, thrombosis

Внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ) являются сетчатыми структурами генетического материала, которые высвобождаются при активации нейтрофилов, а сам процесс получил название нетоза. Данные структуры содержат в своем составе хроматин с большим количеством белков из нейтрофильных гранул (специфические, азуофильные и третичные). Изначально ВНЛ были открыты как один из механизмов защиты от патогенов, заключающийся в способности сетей захватывать и устранять широкий спектр бактерий и вирусов [5]. Однако за последние 15 лет появилось множество данных об участии ВНЛ в других различных процессах, например, канцерогенез [2], аутоиммунные реакции [4], сахарный диабет [11], а также посредством развития эндотелиальной дисфункции – атеросклероз и тромбоз [1-5].

Целью данного обзора является рассмотрения процесса образования внеклеточных нейтрофильных ловушек в аспекте их участия в системе гемостаза.

Процесс образования ВНЛ рассматривается как одна из форм клеточной гибели, имеет некоторые отличия от апоптоза и некроза. Нетоз может быть литическим, сопровождающийся фатальной деконденсацией хроматина, распадом ядерной мембраны и нелитическим [3]. Содержимое нейтрофильных гранул, в частности эластаза и миелопероксидаза, играют существенную роль в процессе нетоза. В ответ на специфическую активацию нейтрофила миелопероксидаза способствует высвобо-

ждению из гранул эластазы внутри клетки, это необходимо для разрушения гистонов в ядре, деконденсации хроматина [7]. Нелитический нетоз связан с использованием ДНК митохондрий [3].

Согласно данным, полученным при иммуногистохимии атером у людей и мышей, в них присутствуют ВНЛ [1]. Сети могут образовываться в местах атеросклеротического поражения с помощью различных механизмов, этому способствуют окисленные липопротеиды низкой плотности (оЛПНП), активирующие нейтрофилы в прямой количественной и временной зависимости посредством образования активных форм кислорода (АФК), что и индуцирует выброс ловушек [1]. Активация нейтрофилов происходит через конкурентное связывание оЛПНП с toll-like рецептором (ТЛР). Компоненты выброшенных ловушек (синтаза оксида азота, миелопероксидаза и НАДФН-оксидаза) в свою очередь окислительно модифицируют ЛПНП, замыкая порочный круг. Нейтрофилы и их ловушки, накапливаясь в атероматозной бляшке, индуцируют окислительный стресс и апоптоз эндотелия посредством TLR-2 зависимого механизма, что делает мембрану эндотелиальных клеток менее стабильной и более восприимчивой к повреждениям. Кроме того, содержащийся в составе ВНЛ гистон H4 способен повреждать гладкомышечные клетки внутри бляшки, приводя к ее дестабилизации [9].

Дополнительным фактором образования ВНЛ является возраст. В недавних исследованиях была продемонстрирована возраст-зависимая тенденция к увеличению концентрации маркеров ловушки у мышей. Согласно некоторым авторам, нейтрофилы, находящиеся в атероматозных бляшках даже в отсутствии тромбоцитарных агонистов и медиаторов способны физически активироваться из-за так называемой силы касательного сдвига, возникающей вследствие гемодинамического удара. В заключение следует обратить внимание на исследование, в котором было выявлено по данным аутопсии бляшек с осложнениями (поверхностная эрозия, кровоизлияние), вызвавшими острый коронарный синдром, повышенная концентрация ВНЛ в сравнении с бляшками без осложнений. Ловушки были обнаружены не только в тромбах и бляшках, но и в периваскулярной ткани [8].

Недавние исследования в области взаимосвязи нейтрофильных ловушек и свертывающей системы крови представляют доказательства того, что сети участвуют в артериальном тромбозе. В реализации данного процесса играет важную роль взаимодействие нейтрофилов с тромбоцитами, заключающееся в комплексе реакций, которые индуцируют выброс ловушек. Кроме того компоненты ВНЛ, активируя тромбоциты через катепсин G, способствуют экспрессии факторов свертывания крови, а сам сетчатый каркас ловушки накапливает протромботические молекулы, такие как фактор фон Виллебранда, фибриноген [5, 10]. Другой механизм взаимодействия нейтрофилов и тромбоцитов описан в контексте сепсиса. В этом случае полиморфноядерные лейкоциты и кровяные поастилки активируются через TLR4, что индуцирует нетоз у нейтрофилов, адгезированных к эндотелию [9]. Также было доказано, что сети образуют основу не только для адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, но и для эритроцитов. Таким образом тромбоцитарно-нейтрофильное взаимодействие имеет двунаправленный характер, при котором активированные тромбоциты стимулируют нетоз у нейтрофилов, а компоненты ловушек активируют еще больше тромбоцитов либо через прямой контакт, либо посредством образования тромбина [10]. При исследовании извлеченных коронарных тромбов и аутопсии организованных тромбов человека были обнаружены различия в концентрации ВНЛ, преимущественно ловушки были найдены только в свежих тромбах [8].

Сети также связаны с гиперкоагуляционной готовностью и венозным тромбозом в условиях онкологии, а именно – нейтрофилы пациентов, страдающих некоторыми видами рака, такими как оральный плоскоклеточный рак и рак поджелудочной железы, более склонны к нетозу по сравнению с контрольными испытуемыми. Образованные ловушки у таковых больных приводят к повышенной продукции тромбина и фибрина по сравнению с контролем, и наоборот низкое содержание нейтрофилов и снижение их активности ингибирует вышеупомянутую прокоагулянтную способность [6].

Изучение ВНЛ открыло новые грани в понимании биологии нейтрофилов и роли этих клеток в физиологических и патологических процессах. Применение хроматина в сочетании с внутриклеточными белками, содержащимися в гранулах, как эффективный механизм противомикробной защиты, имеет древние корни [5]. Кроме того гистоны помимо упаковки ДНК в нуклеосомы в ядре эукариотических клеток, несут антибактериальные, цитотоксические, протромботические свойства, так

как они могут индуцировать агрегацию тромбоцитов. Следует отметить, что с момента открытия нейтрофильных ловушек появилось множество доказательств, связывающих их с атеросклерозом, артериальным и венозным тромбозом. Данные факты предоставляют возможность использовать компоненты сетей в качестве маркёров заболеваний, острых тромботических состояний путём качественного и количественного определения.

Список литературы

1. Awasthi D. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation / D. Awasthia, S. Nagarkotia, A. Kumara. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.004 // *Free Radic. Biol. Med.* – 2016. – № 93. – P. 190–203. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584916000058> (date of the application: 15.04.2014).
2. Neutrophil extracellular traps in cancer progression / J. Cools-Lartigue, J. Spicer, S. Najmeh, L. Ferri. – DOI 10.1007/s00018-014-1683-3 // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – № 71 (21). – P. 4179–4194. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-014-1683-3#citeas> (date of the application: 29.06.2014).
3. Fuchs T.A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T.A. Fuchs, U. Abed, C. Goosmann. – DOI 10.1083/jcb.200606027 // *J. Cell Biol.* – 2007. – № 176 (2). – P. 231–241. – URL: <https://rupress.org/jcb/article/176/2/231/44718/Novel-cell-death-program-leads-to-neutrophil> (date of the application: 08.01.2007).
4. Gupta S. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases / S. Gupta, M.J. Kaplan. – DOI 10.1038/nrneph.2016.71 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2016. – № 12 (7). – P. 402–413. – URL: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.71> (date of the application: 31.05.2016).
1. Iraklis C. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis / C. Iraklis, Moschonas, D. Alexandros. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919 // *Atherosclerosis*. – 2019. – № 288. – P. 9–16. – URL: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31391-7/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31391-7/fulltext) (date of the application: 29.06.2019).
6. Jung H.S. Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression / H.S. Jung, J. Gu, J. Kim, Y. Nam. – DOI 10.1371/journal.pone.0216055 // *PLoS One*. – 2019. – № 14 (4). – P. 815–819. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216055> (date of the application: 29.04.2019).
7. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps / V. Papayannopoulos, K.D. Metzler, A. Hakkim, A. Zychlinsky. – DOI 10.1083/jcb.201006052 // *J. Cell Biol.* – 2010. – № 191 (3). – P. 677–691. – URL: <https://rupress.org/jcb/article/191/3/677/36051/Neutrophil-elastase-and-myeloperoxidase-regulate> (date of the application: 25.10.2010).
8. Pertiwi K.R. Neutrophil extracellular traps participate in all different types of thrombotic and haemorrhagic complications of coronary atherosclerosis / K.R. Pertiwi, A.C. van der Wal, D.R. Pabittei. – DOI 10.1055/s-0038-1641749 // *Thromb. Haemostasis* – 2018. – № 118 (6) – P. 1078–1087. – URL: <https://insights.ovid.com/thrombosis-haemostasis/thah/2018/06/000/neutrophil-extracellular-traps-participate/15/00079739> (date of the application: 07.06.2018).
9. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize highdensity lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus / C.K. Smith, A. Vivekanandan Giri, C. Tang, J.S. Knight. – DOI 10.1002/art.38703 // *Arthritis Rheum.* – 2014. – № 66 (9). – P. 2532–2544. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.38703> (date of the application: 16.05.2014).
10. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction / D.A. Stakos, K. Kambas, T. Konstantinidis, I. Mitroulis. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv007 // *Eur. Heart J.* – 2015. – № 36 (22). – P. 1405–1414. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/22/1405/2293237> (date of the application: 07.06.2015).
11. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing / S.L. Wong, M. Demers, K. Martinod. – DOI 10.1038/nm.3887 // *Nat. Med.* – 2015. – № 21 (7). – P. 815–819. – URL: <https://www.nature.com/articles/nm.3887> (date of the application: 15.06.2015).

Haifeng Jin, Linna Guo, Yongtao Li, Yang Jiang, Li Li

**THE EFFECT OF PROCYANIDIN ON THE PATHOLOGICAL DEVELOPMENT
OF HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION**

Department of Anatomy, Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) is a chronic and progressive disease characterized pathophysiologically by pulmonary artery structural remodeling, elevated pulmonary artery pressure, and right ventricular hypertrophy and finally leads to death. Increasing amounts of evidence have shown that reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative damage plays an important role in the pathological development of HPH. Procyanidin, a naturally occurring polyphenol, has received increasing interest for its pharmacological properties and antioxidant effects. It has been reported that procyanidin provided significantly greater protection against damage of oxidative stress as compared to vitamins C, E and β -carotene. To investigate the effect and the underlying mechanisms of on HPH, we established animal model of hypoxia-induced HPH by exposing rats to chronic hypoxia for 4 weeks. The results showed that rat model exhibited significant increases in right ventricular systolic pressures (RVSP) and structural remodeling of pulmonary arteries along with exacerbated right ventricular hypertrophy. However, procyanidin administration prevented these pathophysiological changes. Antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) plays a critical role in the regulation of the oxidant levels in the vasculature. And, malondialdehyde (MDA) is formed as an end product of lipid peroxidation and acts as a marker of endogenous lipid peroxidation. Procyanidin elevated the decreased levels of SOD and reduced the increased levels of MDA caused by hypoxia both in lung tissue and in serum. In addition, Nox4, as an important source of ROS within the pulmonary vascular wall, is recognized stimulus for vascular wall cell proliferation and vasoconstriction in HPH pathogenesis. Procyanidin also inhibited the increased expression of Nox4 mRNA levels in rat lung caused by hypoxia. These findings provide clues that procyanidin exerts therapeutic effects on HPH via attenuating the oxidative stress caused by hypoxia and further provide an experimental basis for expanding the therapeutic applications of procyanidin to treatment of HPH.

Hao Zhang¹, Changchun Qiu¹, *

**HAPLOTYPE IN THE ALDOSTERONE SYNTHASE GENE AMONG NORTHERN HAN
CHINESE WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

¹ Institute of Polygenic Disease, Qiqihar Medical University, No. 333 Bukui Street,
Jianhua District, Qiqihar, Heilongjiang Province, 161000, P. R. China.

*Correspondence: Institute of Polygenic Disease, Qiqihar Medical University,
No. 333 Bukui Street, Jianhua District, Qiqihar, Heilongjiang Province, 161000, P.
R. China. E-mail: changchun_qiu@163.com ;Tel.: +86-452-2663139

Abstract. Objectives Aldosterone plays an important role in the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), and aldosterone synthase catalyzes the speed-controlled steps of aldosterone biosynthesis. Polymorphisms of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) have been reported to be associated with essential hypertension (EH). CYP11B2 polymorphisms such as –344T/C have been extensively reported, but others are less well known. This study aimed to assess the association between human CYP11B2 and EH using a haplotype-based case–control study. Methods A total of 1024 EH patients and 956 normotensive controls, which consist of north Han population peasants, were enrolled. Seven single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs28659182, rs10087214, rs73715282, rs542092383, rs4543, rs28491316, and rs7463212) covering the entire human CYP11B2 gene were genotyped as markers using the MassARRAY system. Results The major allele G frequency of rs542092383 was found to be risk against hypertension (odds ratio (OR)3.478, 95% confidence interval (CI) 1.407–8.597, P=0.004). The AG genotype frequency of SNP rs542092383 was significantly associated with increased risk of hypertension (OR 4.513, 95% CI 1.426–14.287, P=0.010). In the haplotype-based case–control analysis, the frequency of the T-G-T haplotype was

higher for EH patients compared with controls (OR 5.729, 95% CI 1.889–17.371, P=0.000495). All $|D'$ values of the seven SNPs were >0.9 , r^2 values for rs28659182- rs10087214-rs28491316-rs7463212 SNPs were >0.8 and showed strong linkage intensity. Conclusions Haplotype T-G-T may therefore be a useful genetic marker for EH.

Key words. Essential hypertension; CYP11B2; haplotype; genetics; low-frequency variants.

LI Guang wei, LIN Yan, WANG Jun, ZHAO Yu, WANG Na, XIAO Wei
**THE ROLE OF PI3K/AKT PATHWAY IN HYPOXIC-ACTIVATED CALCIUM
SENSING RECEPTOR MEDIATED A549 CELL METASTASIS**

Department of Pathophysiology, Qiqihar Medical University,
Qiqihar 161006, China

Abstract. AIM To explore the role of PI3K/AKT signal pathway in A549 and A549/DDP cells metastasis mediated by hypoxic-activated calcium sensing receptor (CaSR). METHODS The A549 and A549/DDP cells in the logarithmic growth stage were randomly divided into control, hypoxia, hypoxia+GdCl₃ (CaSR agonist), hypoxia+NPS2143 (CaSR inhibitor) and hypoxia+LY294002 (PI3Kinhibitor)+GdCl₃ group. The protein levels of CaSR, MMP2 and p-AKT were analyzed by Western blotting in A549 and A549/DDP cell under different treatment conditions. The effects of different treatment factors on the ability of cell migration and invasion were measured by Wound scratch assay and Transwell Migration Assay. The effects of different treatment factors on the secretion of matrix metalloproteinase-2 (MMP2) protein by A549 and A549/DDP cell was analyzed by enzymelinked immunosorbent assay (ELISA). RESULTS Compared with the control group, hypoxia increased the protein expression of CaSR, enhanced cell migration ability, increased MMP2 protein expression in cells and culture medium, and promoted AKT protein phosphorylation in the A549 and A549/DDP cells. NPS2143 reduced the effect of hypoxia, GdCl₃ amplified the effect of hypoxia, and LY294002 inhibited effect of hypoxia and GdCl₃. CONCLUSIONS Hypoxic-activated CaSR promotes A549 cell metastasis, and its mechanism may involve PI3K/AKT pathway.

Key words. Calcium-sensing receptor; A549 cell; Hypoxia; metastasis; Phosphatidylinositol 3 kinase; phosphorylated Akt.

LI Qingyu, YANG Haoran, Ren San JIA Wei-wei

**EVALUATION OF ACUTE MYOCARDIAL INJURY MODEL INDUCED BY DIFFERENT
DOSES OF ISOPROTERENOL IN RATS**

Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

Abstract. OBJECTIVE To study the effects of different doses of isoproterenol on cardiac function and pathological morphology in rats. METHODS SD rats were randomly divided into four groups: Control group, low-dose model group (25 mg•kg⁻¹), medium-dose model group (50 mg•kg⁻¹), high-dose model group (100 mg•kg⁻¹). In the model group, different doses of isoproterenol was injected subcutaneously at multiple points in the neck for two consecutive days, while in the control group, the same amount of normal saline was injected. 24 hours after the last administration, Changes in heart rate, QRS interval, duration and Amplitude of p wave were detected by electrocardiogram, the myocardial infarct size was detected by TTC staining, the pathological morphology of myocardial tissue was observed by HE staining. RESULT compared with the control group, the heart weight and left ventricular weight of rats in different dose model groups were significantly increased (P < 0.01); the ECG of rats showed that the P-wave duration of high-dose model group was increased (P < 0.01), the P-wave amplitude of low-dose model group and high-dose

model group was increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the ECG of arrhythmia was also showed. Both TTC staining and HE staining were pathologically altered by myocardial injury. CONCLUSION the myocardial tissue of the model groups has different degrees of damage. The high-dose model group has the most serious myocardial injury, which provides a basis for animal model preparation and related mechanism research of ischemic/infarct heart disease.

Key words. myocardial ischemia; isoproterenol; electrocardiogram; rats. Funding This research is supported by National Innovation and Entrepreneurship Program for College Students (No.201911230004)

Likun Liu, Li Zhou, Li Fan, Liwei Ma, Liling Yue*

**EPIGENETIC SILENCING OF PCDH10 CONTRIBUTES TO THE PROGRESSION
OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER**

Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

Correspondence to: Professor Liling Yue, E-mail: yuell1025@126.com

This work was supported by the University Nursing Program for Young Scholars with Creative Talents in Heilongjiang Province (No. UNPYSCT-2017166) and Research Foundation of Qiqihar Medical University (No. QY2016B-04).

Abstract. Epigenetic silencing is considered as a critical breast cancer-associated event. In this study, we found that PCDH10 expression was silenced in human breast cancer MDA-MB-231 cells and negatively related to aberrant promoter methylation. Its mRNA level was restored with 5-Aza-CdR treatment. Furthermore, overexpression of PCDH10 gene in MDA-MB-231 cells effectively inhibited cell proliferation, induced G1-phase cell cycle arrest, suppressed cell invasion and metastasis through downregulating the expression of MMP-2 and MMP-9 and inhibiting the epithelial to mesenchymal transition (EMT) by increasing the expression of E-cadherin and β -catenin and decreasing that of Snail. Our findings illustrated that PCDH10 functions as a tumor suppressor gene in triple-negative breast cancer (TNBC) development, and PCDH10 may serve as a therapeutic target for the treatment of TNBC.

Key words. triple-negative breast cancer, PCDH10, DNA methylation, epithelial to mesenchymal transition.

REN San, ZHANG Yuhang, JIA Weiwei, LIN Yan

**EFFECTS OF RESVERATROL ON CARDIAC HYPERTROPHY AND AUTOPHAGY
IN H9C2 CARDIOMYOCYTES**

Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

Abstract. OBJECTIVE To investigate the effect of resveratrol (Res) on cardiac hypertrophy induced by isoproterenol (ISO) and autophagy in H9C2 cardiomyocytes. METHODS H9C2 cardiomyocytes were randomly divided into 4 groups: the control group, ISO group, Res treatment group and Res control group. ISO group were treated with ISO ($10\mu\text{mo}\cdot\text{L}^{-1}$) for 48h, Res treatment group were treated with ISO and Res ($10\mu\text{mo}\cdot\text{L}^{-1}$) for 48h. The cardiac hypertrophy was evaluated by surface area of cardiomyocytes and the gene expression of atrial natriuretic peptide (ANP) was determined by realtime polymerase chain reaction. The protein expression of Atg5 and Beclin-1 were determined by western blot. Value of cell apoptosis, content of MDA and activity of SOD were detected by kit. RESULTS Compared with control group, the gene expression of ANP, surface area of cardiomyocytes and protein expression of Atg5 and Beclin-1 in ISO group were increased, compared with ISO group, the gene expression of ANP, surface area of cardiomyocytes and protein expression of Atg5 and Beclin-1 in Res treatment group were decreased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with control group, value of cell apoptosis and content of MDA were increased

and activity of SOD was decreased in ISO group. Compared with ISO group, value of cell apoptosis and content of MDA were decreased and activity of SOD was increased in Res treatment group ($P < 0.05, 0.01$).
CONCLUSION Res inhibits myocardial hypertrophy and apoptosis and exerts protective effects on cardiomyocytes hypertrophy induced by ISO, which may be related to the regulation of autophagy factors.

Key words. Resveratrol; cardiac hypertrophy; autophagy; apoptosis.

Yu Gao, Xuehan Qiao, Xiuli Gao, Liling Yue*

**TO EXPLORE THE POTENTIAL MECHANISM OF PULSATILLA RADIX
IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER BASED ON NETWORK PHARMACOLOGY**

Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

*Corresponding author: LILING YUE, E-mail: yuell1025@qmu.edu.cn

National Natural Science Foundation of China (NO.81972491 and 81802834), Education Department of Heilongjiang Province [NO. 2017-QYKYYWF-0746].

Abstract. Objective To explore the potential mechanism of Pulsatilla radix in the treatment of lung cancer based on using network pharmacology. Methods The active ingredients and targets of Pulsatilla radix were screened by TCMSP platform; Cytoscape 3.7.2 software and the network diagram of drug-active components-action target network; Constructing protein interaction (PPI) network with the help of String platform to further screen key targets; GO biological process and KEGG signal pathway of Pulsatilla radix were analyzed by DAVID database. Results 8 active components were obtained and 21 common targets of Pulsatilla radix and lung cancer were obtained, which were mainly concentrated in 33 GO biological functions and 50 KEGG signaling pathways. Conclusion This study preliminarily reveals the mechanism of multi-component and multi-target effect of Pulsatilla radix on lung cancer, and further provides ideas for basic theory and labor research.

Key words. network pharmacology, lung cancer, Pulsatilla radix, targets.

Wang Jun; Lin Yan; Li Guangwei; Wang Na

**STUDY ON THE MECHANISM OF MST1 INHIBITING AUTOPHAGY
AND PARTICIPATING IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY**

Department of Pathophysiology, Qiqihar Medical College,
Qiqihar, China (161006)

Abstract. OBJECTIVE: The results of our previous study indicated that diabetic cardiomyopathy (DCM) was associated with inhibition of autophagy and enhancement of apoptosis in cardiomyocytes, but the specific mechanism of the interaction between the two was unknown. Mst1 regulates autophagy and apoptosis in the progression of diabetic cardiomyopathy. METHODS: Wild-type, Mst1 (also known as Stk4) transgenic and gene knockout Mst1 mice were used, and streptozotocin was used to induce experimental diabetes in mice. In addition, neonatal mouse cardiomyocytes were cultured to simulate the investigation mechanism of diabetes. RESULTS: Mst1 overexpressed diabetic mice aggravated cardiac dysfunction, LC3 expression decreased and protein aggregation was enhanced. In contrast, in diabetic Mst1 knockout mice, LC3 expression was increased and protein aggregation was decreased. When Mst1 was down-regulated, LC3-II was increased and p62 expression was decreased. In addition, immunoprecipitation experiments showed that Mst1 overexpression promoted Beclin1 and Bcl-2 binding to induce the separation of Bcl-2 and Bax in diabetic mice. On the contrary, Mst1 knockout destroyed the Beclin1-Bcl-2 complex and enhanced the interaction between Bcl-2 and Bax. CONCLUSION: Mst1 knockout can enhance cardiomyocyte autophagy and prevent cardiomyocyte apoptosis to save DCM.

Xiuli Gao, Wenbin Zhu, Yue Li, Bo Feng, Liling Yue*

PROTEOMIC ANALYSIS SHOWED IMPAIRED LAMININ ADHESION IN BREAST CANCER

Qiqihar Medical University, Qiqihar, China

*Corresponding author: LILING YUE, E-mail: yuell1025@qmu.edu.cn

National Natural Science Foundation of China (NO.81802834 and 81972491), Qiqihar Science and Technology Bureau (NO.SFGG-201912), Research Foundation of Qiqihar Medical University (QMSI2017M-01).

Abstract. Proteins are the final executors of most functions in cell. Here, we quantified proteins in breast cancer tissues and compared the data with that of Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) and Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) database to identify potential targets. The results revealed 207 up-regulated and 207 down-regulated proteins in breast cancer tissues, about 50% of them can also be detected in GEPIA database. Further bioinformatic analysis showed that the repeated proteins were mainly extra-cellular proteins, most of them contain EGF-Lam domain and enriched in the laminin interaction pathway. Moreover, we surprisingly found that both the laminins and their receptors were down-regulated in breast cancer tissues. Finally, the CCLE database also demonstrated the lower expression level of above proteins in 21 breast cancer cell lines. Overall, the present proteomic study showed an impaired laminin adhesion in breast cancer and provided potential targets for further investigation.

Key words: proteomics, GEPIA, CCLE, breast cancer, laminin adhesion.

ZHAO Yu, LIN Yan, WANG Lulu, JIA Weiwei, XIAO Wei

THE EFFECT OF α -DIFLUOROMETHYLOR-NITHINE ON CHANGES IN MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND OXIDATIVE STRESS OF CARDIAC HYPERTROPHY RATS

Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang Province, China

Abstract. OBJECTIVE To investigate the effect of α -difluoromethylor-nithine (DFMO) on changes in mitochondrial dynamics and oxidative stress of cardiac hypertrophy rats induced by isoproterenol (ISO). METHODS Wistar rats were randomly divided into 3 groups: control group, model group, and experimental group, 10 rats in each group. Model rats was established by subcutaneous ISO 5mg•kg⁻¹•d⁻¹, once daily for 1 week. The rats in experimental group were treated with 2% DFMO water for 4 weeks; the rats in control and model groups were treated with 0.9% NaCl, once a day for 4 weeks. The heart index was calculated. The mRNA expression of the atrial natriuretic peptide (ANP), ornithine decarboxylase (ODC), were determined by realtime polymerase chain reaction. The activities of glutathion peroxide (GSH-PX) was determined by kit. The protein expression of mitochondrial fission protein (Drp1) and mitochondrial fusion protein (Mfn2) were measured by Western blot. RESULTS The heart index (mg•g⁻¹) in control group, model group and experimental group were respectively 3.58 ± 0.193, 3.73 ± 0.47, 3.62 ± 0.24; the ANP mRNA in the 3 groups were respectively 0.88 ± 0.10, 1.18 ± 0.33 and 0.92 ± 0.31; the ODC mRNA were respectively 1.12 ± 0.24, 1.79 ± 0.16 and 1.35 ± 0.08; the Drp1 protein in the 3 groups were respectively 0.31 ± 0.10, 0.74 ± 0.23 and 0.48 ± 0.07; the Mfn2 protein were respectively 0.98 ± 0.15, 0.36 ± 0.09, 0.62 ± 0.08; the GSH-Px were respectively 183.12 ± 9.25, 149.60 ± 7.67, 173.29 ± 7.46. The difference of above factors between the model group and the control group was statistically significant (P < 0.05 or P < 0.01). The difference of above factors between the experimental group and the model group was statistically significant (P < 0.05 or P < 0.01). CONCLUSION DFMO had a protective effect on myocardial hypertrophy, and its mechanism was related to the inhibition of mitochondrial fission and the enhancement of mitochondrial fusion, in addition, inhibition of oxidative stress.

СОДЕРЖАНИЕ

Андреева Е.В. РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И НЕКОТОРЫЕ ХЕМОКИНЫ: ОБЗОР.....	4
Бережная Е.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА.....	6
Бокова Ю.А. ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ.....	9
Бородин П.Е., Бородин Е.А. МЕТОДЫ IN SILICO В ИССЛЕДОВАНИИ БЕЛКОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ.....	12
Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОККЛЮЗИОННОГО РЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТА.....	17
Голубкина Е.В., Тризно М.Н., Тризно Н.Н. НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗНАЧЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	20
Гусева Е.С., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Смоляков, Ю.Н., Степанов А.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ ИРИСИНА, GDF11, GDF15, SCL11 И JAM-A НА СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	22
Дамдинжапова Д.С. КОМПОНЕНТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ХРОНИЗАЦИИ ОСТРОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	27
Елагина А.А., Ляшев А.Ю., Ляшев Ю.Д. ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА СОН-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.....	31
Забелло Т.В., Денисов А.И. НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ.....	33
Изместьев С.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Бикбаева М.В. НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК S-100 И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	38
Изместьев С.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Алексеева А.Ю., Янечек В.С., Лашук А.В. ГОМОЦИСТЕИН И АНТИОКСИДАНТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	40
Караваева Т.М., Максименя М.В., Шайхеева М.Э. ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ – НОВЫЕ АСПЕКТЫ.....	43
Караваева Т.М., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Лунева О.И., Лякун А.С. РОЛЬ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ.....	48
Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. СТАТУС ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХЕМОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....	52
Кибалина И.В., Цыбикова Д.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В МАЗКЕ-ОТПЕЧАТКЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	57
Кодирова Г.И., Таштемирова И.М., Бекташев И.Б. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕТУЧИХ МЕТАБОЛИТОВ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА.....	59

Литвинцев С.В. ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ТРОМБОВ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДАХ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	64
Логвиненко В.В., Морозова М.Н., Гордиенко А.И., Химич Н.В. С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ПРОКАЛЬЦИТОНИН В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПРЕДИКТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ОРОАНТРАЛЬНОГО СООБЩЕНИЯ.....	66
Марковский А.В. АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	70
Миронова О.Б., Гусев К.А., Усков С.А., Старосельников А.Н. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	74
Михайличенко Ю.В., Цыбиков Н.Н. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.....	79
Морозов А.И. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТЕОМИЕЛИТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ.....	83
Мурадинова А.Р., Усманова Д.Д., Садиков У.Т. ПЕРЕСЕКАЮЩИЕ ПАРАЛЛЕЛИ: СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА.....	85
Паршина А.А. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ.....	89
Писарева О.А., Бессалова Е.Ю., Макалиш Т.П., Фомочкина И.И. ДИНАМИКА АПОПТОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ II СТЕПЕНИ НАНОСЕРЕБРОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ИНГИБИТОРОМ ПРОТЕИНАЗ.....	94
Пляскина Е.С., Петрова А.М. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА.....	97
Путнева А.С., Максименя М.В., Караваева Т.М., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D НА ИММУНИТЕТ.....	101
Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Чупалов А.П., Бородин Е.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БРОНХОВ К ХОЛОДУ.....	106
Фефелов А.А. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАРОДОНТИТА.....	112
Фефелова Е.В., Терешков П.П., Караваева Т.М., Максименя М.В., Цыбиков Н.Н., Измestьев С.В. РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ ЗАКИСИ АЗОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	116
Целуйко С.С., Гобунов М.М., Григорьев Д.А., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С., Шикульский А.С., Алатарцева С.П., Бондаренко К.Д., Боговин М.С., Кропотова М.Е. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СТРУКТУРУ МУКОЦИЛИАРНОГО АППАРАТА РЕСПИРАТОРНОГО И ВОЗДУХОНОСНОГО ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.....	120

Цыбиков Н.Н. МУКОЗНЫЙ ИММУНИТЕТ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ.....	123
Щербак В.А. РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ.....	128
Юрчук К.С. РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В РАБОТЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА.....	132
Haifeng Jin, Linna Guo, Yongtao Li, Yang Jiang, Li Li THE EFFECT OF PROCYANIDIN ON THE PATHOLOGICAL DEVELOPMENT OF HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION.....	135
Hao Zhang, Changchun Qiu, HAPLOTYPE IN THE ALDOSTERONE SYNTHASE GENE AMONG NORTHERN HAN CHINESE WITH ESSENTIAL HYPERTENSION.....	135
LI Guang wei, LIN Yan, WANG Jun, ZHAO Yu, WANG Na, XIAO Wei THE ROLE OF PI3K/AKT PATHWAY IN HYPOXIC-ACTIVATED CALCIUM SENSING RECEPTOR MEDIATED A549 CELL METASTASIS.....	136
LI Qingyu, YANG Haoran, Ren San JIA Wei-wei EVALUATION OF ACUTE MYOCARDIAL INJURY MODEL INDUCED BY DIFFERENT DOSES OF ISOPROTERENOL IN RATS.....	136
Likun Liu, Li Zhou, Li Fan, Liwei Ma, Liling Yue* EPIGENETIC SILENCING OF PCDH10 CONTRIBUTES TO THE PROGRESSION OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER.....	137
REN San, ZHANG Yuhang, JIA Weiwei, LIN Yan EFFECTS OF RESVERATROL ON CARDIAC HYPERTROPHY AND AUTOPHAGY IN H9C2 CARDIOMYOCYTES.....	137
Yu Gao, Xuehan Qiao, Xiuli Gao, Liling Yue* TO EXPLORE THE POTENTIAL MECHANISM OF PULSATILLA RADIX IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER BASED ON NETWORK PHARMACOLOGY.....	138
Wang Jun; Lin Yan; Li Guangwei; Wang Na STUDY ON THE MECHANISM OF MST1 INHIBITING AUTOPHAGY AND PARTICIPATING IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY.....	138
Xiuli Gao, Wenbin Zhu, Yue Li, Bo Feng, Liling Yue* PROTEOMIC ANALYSIS SHOWED IMPAIRED LAMININ ADHESION IN BREAST CANCER.....	139
ZHAO Yu, LIN Yan, WANG Lulu, JIA Weiwei, XIAO Wei THE EFFECT OF α -DIFLUOROMETHYLOR-NITHINE ON CHANGES IN MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND OXIDATIVE STRESS OF CARDIAC HYPERTROPHY RATS.....	139

**Научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные проблемы патофизиологии» (Чита, 28 октября 2020 г.)**

Оригинал-макет подготовлен редакционно-издательским центром ЧГМА
672000, г. Чита, ул. Горького, 39-а
тел./факс: 8 (3022) 35-43-24/8 (3022) 32-30-58
e-mail: pochta@chitgma.ru
Техническое редактирование и верстка: Чернова Ю.Г.
Корректор: Тришкина А.Н.
Сдано в набор
Гарнитура "Таймс", формат 60X84 1/8, 142 стр.
Объем 1,43 Мб
Электронное издание на CD-ROM, 12 см, цв.,
Тираж 100 экз.
© ЧГМА, 2020