

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

**11 ноября 2022 г.  
г. Чита,**



**УДК 616-092(063)**  
**ББК 52**

Международная научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы патофизиологии», 11 ноября 2022 года, г. Чита [Электронный ресурс]: сборник научных статей.

Под общей ред. Н.В. Ларёвой; Читинская государственная медицинская академия. – Электрон. текстовые дан. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2022. – диск (CD-ROM) – Мин. систем. требования: IBM PS 100 МГц; 1,9 Мб RAM; Windows XP; Adobe Reader

Сборник содержит статьи патофизиологов Читинской государственной медицинской академии, медицинских организаций Забайкальского края и других регионов России, 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 и международной 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 – профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук

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

**Ответственный за выпуск:**

профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук Фефелова Елена Викторовна

**ISBN 978-5-904934-49-1**

*Уважаемые коллеги, дорогие друзья!*



Наш очередной сборник представлен работами как сотрудников, так и докторантов и аспирантов кафедры патологической физиологии ЧГМА, а также наших гостей из различных городов России и зарубежья. В работах представлены различные направления современной патофизиологической науки, которая, по нашему мнению, несколько отличается от традиционной классической патофизиологии, черпающей основную информацию из эксперимента. Сегодня основной объект исследований – клинический материал, несущий высокую информационную насыщенность. Существует мнение, что природа совершает над человеком такие изощренные эксперименты, которые не способен воссоздать патофизиолог с лабораторным животным. Более того, не всегда возможно экстраполировать

экспериментальную модель на болезнь человека. С другой стороны, любой патологический процесс, вызванный у лабораторного животного, уже изначально несет ошибку, т.к. исключает социальный компонент патогенеза.

Еще в конце прошлого века, нам патофизиологам, представлялось чрезвычайно сложным определить содержание того или иного биологически активного вещества в жидких средах организма. Мы самостоятельно собирали иммуноферментные системы для ELISA-метода, на что уходило недели рабочего времени. Да и качество таких тест-систем было далеким от идеала. Сегодня же с одного мизерного образца биологической жидкости мы способны определить десятки, если не сотни веществ в нанограммовых количествах благодаря мультиплексным панелям. С помощью проточного цитофлюорометра мы визуализируем бесконечное количество фенотипов клеток, участвующих в иммунном ответе. Ряд наших исследований посвящен механизмам острых воспалительных процессов. Верификация свертывающего и фибринолитического потенциалов крови стала более возможной с использованием нового метода – тромбодинамики. Таким образом мы сегодня имеем высокоточные методы исследования, а идеи рождаются постоянно. Вот такое сочетание и есть фундамент творчества. Успехов вам!

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

УДК 616.5-003.85

Абидуева А.Т., Подгорная К.И., Балдано О.Б.,  
Барлукова Л.И., Болотова А.Б., Волошенко А.А., Кибалина И.В.  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ  
КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** На основе отечественных и зарубежных литературных источников были проанализированы основные звенья патогенеза медикаментозной токсикодермии, витилиго, дискоидной красной волчанки. Показано, что в основе патогенеза заболеваний лежат иммунологические сдвиги и формирование разного типа аллергических реакций, связанные с воздействием провоцирующих триггерных факторов.

**Ключевые слова:** красная волчанка, патогенез, токсикодермия, витилиго

Abidueva A.T., Podgornaya K.I., Baldano O.B.,  
Barlukova L.I., Bolotova A.B., Voloshenko A.A., Kibalina I.V.  
**MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOPATHOGENESIS OF SKIN DISEASES**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Based on domestic and foreign literature sources, the main links in the pathogenesis of drug-induced toxicoderma, vitiligo, and discoid lupus erythematosus were analyzed. It is shown that the pathogenesis of diseases is based on immunological shifts and the formation of various types of allergic reactions associated with the influence of provoking trigger factors.

**Keywords:** lupus erythematosus, pathogenesis, toxicoderma, vitiligo

**Введение.** По данным современной литературы, витилиго может развиваться в любом возрасте, поражая область лица, конечностей, туловища с образованием светлых пятен [1, 2]. На сегодняшний день известно множество теорий формирования заболевания – аутоиммунная, аутоцитотоксическая, нейрогуморальная, генетическая [3, 4]. Наиболее часто встречающейся теорией образования пятен является гипотеза приобретённого гипомеланоза. Данная гипотеза предполагает развитие заболевания вследствие экзогенных причин: стрессовые состояния, механическое повреждение, раздражение кожных покровов, длительное воздействие ультрафиолетового облучения, воздействие на кожу химических веществ и эндогенных причин, аутоиммунные нарушения, эндокринная патология щитовидной железы, дисфункция надпочечников и гипофизарно-гонадной системы [5, 6].

Дискоидная красная волчанка является наиболее распространенной хронической формой красной волчанки, которая характеризуется главным образом поражением кожи и слизистых оболочек [7]. Редко встречающееся, но очень сложное и серьезное заболевание. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет, соотношение женщин и мужчин составляют 3:1.

Медикаментозная токсикодермия – одна из важнейших тем современного общества, так как перманентно происходит развитие и внедрение новых лекарственных препаратов, которые оказывают влияние не только на основное заболевание, но и способны вызывать аллергические реакции [8, 9].

**Цель исследования.** Изучить и проанализировать современные научные данные о патогенетических звеньях медикаментозной токсикодермии, дискоидной красной волчанки и витилиго.

**Методы исследования.** В ходе исследовательской работы был произведен анализ современных научных публикаций, посвященных изучению патогенетических звеньев медикаментозной токсикодермии, дискоидной красной волчанки и витилиго.

**Результаты.** По современным представлениям, в патогенезе лекарственной токсикодермии сочетаются аллергический и токсический компоненты [8]. Предсказать заранее развитие токсико-аллергической реакции у конкретного больного невозможно. Аллергическое повреждение кожи происходит через иммунологические механизмы по типу аллергических реакций замедленного и немедленного типа со специфическим профилем цитокинов (ФНО $\alpha$ ; интерлейкинов: IL-4, IL-6, IL-10, IL-19, IL-20, IL-21, IL-24, IL-25 и других). Токсический механизм развития токсикодермий, как правило, обусловлен побочным действием лекарственных препаратов на мембраны клеток организма, приводящим к выбросу биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гистамина, ацетилхолина). В развитии токсикодермий выделяют метаболические нарушения, кумуляцию, передозировку, медикаментозный синергизм при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов [9].

Развитие патологической реакции возможно на любой лекарственный препарат, включая антигистаминные и глюкокортикостероидные средства. Однако в большинстве случаев развитие токсикодермий ассоциировано с поступлением в организм антибактериальных препаратов пенициллиновой и цефалоспориновой групп, а также сульфаниламидов, противозипептических средств и аллопуринола. Развитие клинических симптомов ассоциируется с преобладанием CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, гиперчувствительностью замедленного типа. Время появления реакции на фармакологическое средство составляет от 1 до 21 дня и зависит от предшествующих контактов с этим препаратом. Ранняя реакция возможна через 1–3 суток от начала лечения, поздняя – чаще на 9–10 сутки у несенсибилизированных пациентов. Реакция на пенициллин иногда наблюдается через 2 недели и более после прекращения его введения [8, 9].

По данным современной литературы, при витилиго одним из механизмов формирования клинических симптомов является окислительный стресс, формирующийся из дезорганизации равновесия между возникновением активных форм кислорода и структурой антиоксидантной защиты [1, 6]. Синтез свободных радикалов возникает в дыхательной цепи при работе оксигеназной системы цитохрома р450, оксидаз аминокислот, а также под влиянием ионизирующего и ультрафиолетового излучения. При витилиго нарушается меланогенез. Под влиянием экзогенных и эндогенных причин меланоциты генерируют внутриклеточные АФК, состоящие из свободных радикалов на основе кислорода, таких как перекись водорода, супероксидные анионы, гидроксильные радикалы и синглетный кислород [2, 3]. Для борьбы с избытком АФК существуют 3 уровня антиоксидантной защиты: витамины С и Е, глутатион. Снижение уровня и активности антиоксидантных ферментов, а именно каталазы и глутатионпероксидазы, а также дисбаланс в системе прооксидант/антиоксидант ответственны за появление и сбережение АФК, что помогает прояснить повышенную чувствительность меланоцитов к окислительному стрессу [4, 5]. Кальретикулин, белок эндоплазматической сети, преобразующий внутриклеточный Ca<sup>+</sup>, смещается на поверхность меланоцитов из просвета эндоплазматического ретикулума при окислительном стрессе. Сверхэкспрессия этого белка активизирует восприимчивость меланоцитов к иммуногенному апоптозу через прямой контакт с дендритными клетками.

В основе патогенеза дискоидной красной волчанки лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей [7]. При прогрессировании заболевания происходит увеличение пролиферации стволовых клеток, преждевременная инволюция тимуса, нарушение продукции тимозина и тимопэтина, что приводит к нарушению иммунных и ростовых процессов. Происходит резкое увеличение Т-супрессорной активности, способствующей повышению интерферона- $\gamma$ , активирующего течение заболевания и снижающего уровень IL-2. Гиперактивность Т-хелперов способствует гиперактивации В-лимфоцитов, вызывающей возрастание скорости их пролиферации и дифференцировки. Гиперсекреция IgG, IgM в кровотоке и IgA в слюне сопровождается уменьшением IL-12, ингибирующего спонтанную продукцию

иммуноглобулинов. Т-лимфоциты приводят к повышению синтеза аутоантител, воздействующих на лизосомы, микросомы, митохондрии, ядерные компоненты (ДНК, РНК, гистонов, нуклеопротеиновые комплексы), клетки крови [9]. Избыточная реактивность В-лимфоцитов обуславливает гиперактивность циркулирующих иммунных комплексов, участвующих в активации кининовой системы, системы комплимента по классическому пути и способствующих гиперпродукции медиаторов воспаления, тканевой жидкости и клеток, приводящие к иммунному воспалению в тканях и органах.

**Вывод.** Согласно современным научным представлениям в основе медикаментозной токсикодермии, дискоидной красной волчанки, витилиго лежат иммунологические нарушения, обусловленные влиянием соответствующих триггерных факторов.

#### **Литература:**

1. Гордеев А.А. Витилиго. Современное понимание заболевания / А.А. Гордеев, Ю.А. Колесникова, А.Д. Браун, Н.А. Лопатин // Студенческий форум. – 2022. – № 3(182). – С. 15–17. - URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47976104> (Дата обращения: 01.10.2022).
2. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии / Л.С. Круглова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. № 4. – С. 241-244. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_26569209\\_85849282.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_26569209_85849282.pdf) (дата обращения: 11.10.2022).
3. Амичба М.М. Витилиго: этиология, клиника, специфические методы диагностики и лечение / М.М. Амичба, М.Н. Новомлинская // World science: problems and innovations. – 2019. – № 4. – С. 183–185. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_37638092\\_92188393.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_37638092_92188393.pdf) (дата обращения: 19.09.2022).
4. Батценова Г.Р. Значение оксидативного стресса и иммунологических расстройств при витилиго / Г.Р. Батценова, А.А. Аймолдина, Т.В. Котлярова, Т.В. Таркина, Г.З. Садыкова, А.С. Казиева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 10-14. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23817333\\_57724282.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23817333_57724282.pdf) (дата обращения: 08.10.2022)
5. Цепколенко В.А. Современный взгляд на этиопатогенез витилиго / В.А Цепколенко, Е.С. Карпенко // Дерматовенерология. Косметология. – 2020. – № 1. – С. 55–59. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_42905706\\_89113595.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_42905706_89113595.pdf) (дата обращения: 08.10.2022).
6. Wang Y. Perspectives of New Advances in the Pathogenesis of Vitiligo: From Oxidative Stress to Autoimmunity / Y. Wang, S. Li. – DOI 10.12659/MSM.914898 // Med Sci Monit - 2019. – Vol. 25. – P. 1017-1023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373225/pdf/medscimonit-25-1017.pdf> (date of the application: 19.10.2022).
7. Бутов Ю.С. Красная волчанка: клиника, диагностика и лечение // РМЖ. – 2015. – №6. – С. 3.
8. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с дискоидной красной волчанкой. – М., 2018. – С. 2-16.
9. Скрипкин Ю.К. Дерматовенерология. Национальное руководство / Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутов, О.Л. Иванов / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 1024 с.

**УДК 616-092**

Алиева Э.Г., Матвеева Е.Г., Машталь В.В.

#### **АУТОРЕАКТИВНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА** *ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** На основании отечественных и зарубежных литературных источников была проанализирована аутореактивность в патогенезе atopического дерматита. На сегодняшний день выявлено, что в развитии дерматита участвуют IgE и IgG к структурным элементам дермы.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, патогенез

Alieva E.G., Matveeva E.G., Mashtal V.V.  
**AUTOREACTIVITY IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Autoreactivity in the pathogenesis of atopic dermatitis was analyzed on the basis of domestic and foreign literature sources. To date, it has been revealed that IgE and IgG to the structural elements of the dermis are involved in the development of dermatitis.

**Key words:** atopic dermatitis, pathogenesis.

**Введение.** Атопический дерматит - мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Это заболевание, известное человечеству со времен Гиппократата, является значимой медико-социальной проблемой в настоящее время [2].

Манифестация симптомов заболевания происходит под воздействием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, преимущественно у детей первых лет жизни. Течение атопического дерматита имеет рецидивирующий характер, что может обуславливать психологический дисбаланс при формировании личности и снижение качества жизни в более зрелом возрасте [3].

Для данного вида дерматита характерны эритематозные, экссудативные и лихеноидные высыпания с непрекращающимся зудом. Атопический дерматит нередко связывают с нарушениями проницательной функции кожи, сенсibilизацией к аллергенам и персистенцией микроорганизмов [4].

**Цель исследования.** На основе данных современных научных исследований изучить роль аутореактивности в патогенезе атопического дерматита.

**Материалы и методы исследования.** Проведен сбор и систематизация литературных данных, посвященных современному представлению об аутореактивной теории патогенеза атопического дерматита.

**Результаты исследования.** По данным современной литературы ведущую роль в патогенезе данного заболевания занимают иммунные нарушения [5, 6]. У неатопических реципиентов, получающих трансплантацию костного мозга от атопических доноров, в короткие сроки приходят положительные кожные пробы и атопические симптомы. Кожа пациентов с атопическим дерматитом гистологически аномальна, определяется умеренное повышенное ороговение и редкий периваскулярный клеточный инфильтрат, в большей части включающий в себя Т-лимфоциты. Острые поражения проявляются спонгиозом эпидермиса и редко встречающимся эпидермальным инфильтратом, состоящим преимущественно из субпопуляций Т-лимфоцитов [7].

Ранее считалось, что в основе патогенеза атопического дерматита лежит функциональный иммунодефицит, проявляющийся изменением соотношения лимфоцитов Th1-лимфоцитами и Th2-лимфоцитами, эозинофилией, дисбалансом продукции сывороточных иммуноглобулинов, который приводит к стимуляции В-лимфоцитов с гиперпродукцией IgE и снижением синтеза IgA и IgG, при этом увеличивается синтез IL-4, IL-5 и IL-13 с сопутствующим снижением экспрессии IFN- $\gamma$  [8, 9, 16]. Согласно современным данным, установленной причиной нарушения эпидермального барьера кожи является генетически детерминированный дефицит белка филагтрина, который приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов [10].

Нарушение функций эпидермального барьера могут выражаться через первичные (мутации гена филагтрина) и/или вторичные механизмы (пониженная экспрессия эпидермальных структурных белков или липидов). Эпидермальные изменения пораженной и здоровой кожи пациентов проявляются в ответ на действие иммунных цитокинов в виде

повышения рН кожи, снижения содержания воды, эритемы, повышенной проницаемости для химических веществ с низкой молекулярной массой и восприимчивостью к инфекциям [11, 12].

Аутореактивность кожи связана с сенсibilизацией, опосредованной IgE (у 70-80% пациентов) [13, 14, 15]. При этом вырабатывается повышенное количество цитокинов IL-4 и IL-13, которые вызывают способствуют синтезу IgE, а также IL-5, играющего важную роль в развитии и выживании эозинофилов. Т-клетки продуцируют аномально низкие уровни IFN- $\gamma$ , который подавляет функцию Th2-лимфоцитов.

Способность Th0-лимфоцитов дифференцироваться в Th1 или Th2 зависит от ряда детерминант, включая среду цитокинов, в которой происходит развитие Т-клеток, генетический фон, фармакологические факторы и костимуляторные сигналы, используемые во время активации Т-клеток. Генетические факторы занимают одну из лидирующих позиций в теории аутореактивности в патогенезе атопического дерматита. Известно, что более 20 генов могут участвовать в развитии аллергических заболеваний. Акцент делает потенциальная роль хромосомы 5q31-33, содержащая кластерное семейство генов цитокинов: IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 и GM-CSF, экспрессируемых Th2-лимфоцитами.

Необходимо отметить, что по данным литературы, увеличенная концентрация цАМФ-фосфодиэстеразы в атопических моноцитах приводит к секреции повышенных уровней IL-10 и простагландина E2. Исследования на мышах показывают, что образование Th2-лимфоцитов зависит главным образом от взаимодействия CD28 с B7.2.

**Вывод.** Обзор литературных данных позволяет сделать вывод, что аутореактивность в патогенезе атопического дерматита играет важную роль не только в развитии клинических проявлений заболевания, но и в увеличении частоты обострений дерматита.

#### **Литература:**

1. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, А.С. Котенко. – DOI 10.15789/1563-0625-ТСО-2471 // Медицинская иммунология. – 2022. – № 3 (24). – С. 597–604.
2. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.15789/1563-0625-DOT-2461 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 401–406.
3. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, Л.Ф. Шолохов. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.2.11 // Acta biomedica scientifica – 2022. – № 2. – С. 99–104.
4. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/КМЖ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.
5. Кибалина И.В. Выявленные субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Научные исследования молодых ученых : сборник статей XX Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 101–103. – ISBN 978-5-00173-469-7.
6. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Актуальные вопросы современной науки и образования : сборник статей XXII Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 229–231. – ISBN 78-5-00173-471-0.
7. Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей в кожном экссудате пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Наука и инновации – современные концепции : сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, г. Москва, 9 сентября 2022 г. / ответственный редактор



- Д.Р. Хисматуллин. – DOI 10.34660/INF.2022.50.48.259. – Москва : Издательство Инфинити, 2022. – С. 74–78. – ISBN 978-5-905695-78-0.
8. Activation of donor lymphocyte subpopulations with IgG-class autoantibodies to elastin in patients with atopic dermatitis / I.V. Kibalina, E.V. Fefelova, N.N. Thybikov, M.A. Chikicheva. – DOI 10.34660/INF.2022.22.67.246 // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : proceedings of the International Conference, Beijing, PRC, September 6, 2022. – Beijing : Scientific publishing house Infinity, 2022. – С. 81–85. – ISBN 978-5-905695-82-7.
  9. Кибалина И.В. Уровень хемокина CXCL9 у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Современное состояние и перспективы развития науки и образования: проблемы и решения : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.к. Анапа, 07 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 4–8. – ISBN 978-5-95283-948-9.
  10. Кибалина И.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы в патогенезе атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Наука в современном мире: результаты исследований и открытий : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.к. Анапа, 08 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 51–55. – ISBN 978-5-95283-949-6.
  11. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у взрослых с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Наука. Технологии. Инновации : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Стерлитамак, 29 августа 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 19–22. – ISBN 978-5-907491-16-8.
  12. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31116 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 5. – С. 81. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31116> (дата обращения: 06.10.2021).
  13. Кибалина И.В. Содержание некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_77 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 4. – С. 77–87. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).
  14. Кибалина И.В. Изменение сывороточной концентрации хемокина RANTES/CCL5 в зависимости от стадии течения атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31182 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 6. – С. 117. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31182> (дата обращения: 13.11.2021).
  15. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-51-55 // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 73, № 1. – С. 51–55.
  16. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелеина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – № 1. – С. 34–40.

УДК: 616-092:612.017.1

Бабинский В.В.

**ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ Т-ХЕЛПЕРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ  
МОЛЕКУЛЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУНОГО ТИРЕОИДИТА**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Анализ современной литературы о возможном участии фолликулярных Т-хелперных лимфоцитов (Tfh) в патогенезе АИТ, а также молекул контрольных точек иммунитета и цитокинов.

**Ключевые слова:** Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh), цитокины, контрольные точки иммунитета.

Babinskiy V.V.

**FOLLICULAR T-HELPER LYMPHOCYTES AND IMMUNOREGULATORY  
MOLECULES IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Resume.** The modern literature on the possible involvement of Tfh lymphocytes in the pathogenesis of AIT, as well as molecules of immune control points and cytokines, is analyzed.

**Key words:** T-follicular helper cells (Tfh), cytokines, immune checkpoint.

**Введение:** Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) - представляет собой аутоиммунное заболевание щитовидной железы, характеризующееся увеличением объема щитовидной железы, лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы и наличием антител, специфичных к антигенам щитовидной железы. В настоящее время аутоиммунный тиреоидит (далее АИТ) является ведущей причиной гипотиреоза [6].

**Цель:** проанализировать современные литературные источники о возможном участии фолликулярных Т-хелперных лимфоцитов (Tfh) в патогенезе АИТ, а также молекул контрольных точек иммунитета и цитокинов.

**Материалы и методы:** при проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, и оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН.

**Результаты:** аутоиммунное поражение щитовидной железы характеризуется лимфоидной инфильтрацией органа, включая Т- и В-клетки. Заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического контроля – дефицитом регуляторных Т-клеток (T-reg), возможно и Tfh, в связи с чем происходит выживание запрещенного клона Т-лимфоцитов. Взаимодействие этих Т-лимфоцитов с антигенами запускают иммунный процесс по пути гиперчувствительности замедленного типа, выделяются медиаторы воспаления – лимфокины, фактор некроза опухолей и другие цитотоксические вещества. Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции тиреоцитов. Антитела на поверхности клеток фолликулярного эпителия «метят» клетки мишени для Т-киллеров, и реализуют цитотоксическое действие на гормонпродуцирующие клетки щитовидной железы, вызывают их деструкцию, приводят дисфункции щитовидной железы, снижают секрецию Т3, Т4 и повышают уровень ТТГ. Клинически АИТ протекает в двух вариантах: гипертрофическая и атрофическая форма. Для гипертрофической или зобной формы АИТ характерна диффузная или очаговая инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, с образованием лимфоидных фолликулов и фиброзом различной степени. При атрофической форме АИТ выражен фиброз, атрофия эпителиальных клеток и лимфоидная инфильтрация [1].

Современные исследования выявили взаимосвязь между зубной и атрофической формами аутоиммунного тиреоидита. Давно обсуждается вопрос о том, переходит ли первая во вторую, или это два отдельных состояния. Недавно описана группа заболеваний, связанных с гиперсекрецией IgG<sub>4</sub>, поражающая ряд тканей, в том числе щитовидную железу, и характеризующаяся инфильтрацией IgG<sub>4</sub>-позитивными плазматическими клетками, стромальным фиброзом и повышенной концентрацией IgG<sub>4</sub> в сыворотке [8].

В настоящее время хорошо известно, что регуляторные Т-клетки (Treg) играют решающую роль в предотвращении аутоиммунитета. Было идентифицировано несколько типов Т-лимфоцитов, классифицированных как тимические Treg (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>), которые ранее рассматривались как аномальные при АИТ. Индуцированные Treg клетки, дифференцируются на периферии в ответ на специфический антиген. В современных исследованиях сообщается об увеличении количества CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg, но они неспособны подавлять аутоиммунный ответ и повреждение тканей при АИТ [5]. Такими же характеристиками обладают и CD49<sup>+</sup> LAG-3<sup>+</sup> IL-10<sup>+</sup> Treg типа 1 [11]. Одну из ключевых ролей в механизме повреждения щитовидной железы (ЩЖ) играют цитокины. Они способны стимулировать сами клетки ЩЖ к высвобождению провоспалительных медиаторов, что еще больше усиливает и поддерживает аутоиммунный ответ [3]. Также при АИТ, IL-17 увеличивается за счет Th17-клеткам крови и фолликулярными клетками ЩЖ [13]. Кроме IL-17, клетки Th17 секретируют IL-22, эту же функцию выполняют клетками Th22. В настоящее время сообщается о высоких уровнях клеток Th22 в крови и щитовидной железе у пациентов с АИТ [10]. В современных исследованиях было зарегистрировано повышение экспрессии множественных компонентов воспаления (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, ASC и каспазы-1) и связанных с ними цитокинов (IL-18 и IL-1β) в ЩЖ у пациентов с АИТ. При стимуляции воспалительного компонента клеток щитовидной железы *in vitro*, с помощью интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α, может способствовать дальнейшему высвобождению цитокинов и гибели клеток посредством апоптоза [7][2].

Также была исследована ось PD-1/PD-лиганд-1. Данная контрольная точка играет важную роль в подавлении адаптивного иммунитета в различных условиях. Нарушение этой оси может привести к аутоиммунному заболеванию [10]. PD-L1 экспрессируется фолликулярными клетками щитовидной железы как при АИТ, так и при болезни Грейвса, которая ассоциирована с присутствием PD-1<sup>+</sup> Т-клеток. А интерферон-γ способен индуцировать экспрессию PD-L1 в первичных тиреоидных клетках [4].

Также у больных с АИТ исследовали изменения В- и Т-лимфоцитов и отдельных маркеров апоптоза. Было выяснено, что поражение тиреоидных фолликулярных клеток, играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Более того, реактивность CD43 и CD20 была значительно выше при АИТ, тогда как CD8 достоверно не отличалась от контрольной группы [9].

Недавние исследования показали, что Tfh клетки участвуют в патогенезе АИТ, в то время как фолликулярные Т-регуляторные клетки (Tfr) ингибируют Tfh-клетки, которые опосредуют В-клеточный ответ. Однако роль клеток Tfr в АИТ остается неясной [14].

**Вывод:** Представленный литературный обзор свидетельствует о необходимости дополнительных исследований во всех перечисленных направлениях. Это позволит выявить новые причинно-следственные связи в патогенезе АИТ, а также сформирует новые взгляды на другие аутоиммунные процессы.

#### **Литература:**

1. Киеня Т.А., Моргунова Т. Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №2. – с. 42. – URL: <https://www.cet-endojournals.ru/jour/issue/view/811> (дата
2. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 8. - URL: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?issueid=1366814>

3. Ajjan R.A., Weetman A.P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. – DOI: 10.1055/s-0035-1548832 // *Horm Metab Res.* –2015. –Vol.23. – P. 116-121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361257>
4. Álvarez-Sierra D., Marín-Sánchez A., Ruiz-Blázquez P., de Jesús G.C., Iglesias-Felip C., González Ó., Casteras A., Costa R.F., Nuciforo P., Colobran R., Pujol-Borrell R. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: Insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. - DOI: 10.1016/j.jaut.2019.05.013 // *J Autoimmun.* – 2019. – Vol.16. – P. 97–102. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182340>
5. Ana Rodríguez-Muñoz , Marlen Vitales–Noyola , Ana Ramos-Levi , Ana Serrano-Somavilla , Roberto González-Amaro , Mónica Marazuela . Levels of regulatory T cells CD69(+)/NKG2D(+)/IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. DOI: 10.1007/s12020-015-0662-2 // *Endocrine.* – 2016. – Vol.16. – P. 136–147. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100786/>
6. Caturegli P., A.De. Remigis, N.R. Rose. Hashimoto's thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. – DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007 // *Autoimmunity reviews.* – 2014г. – Vol.8. – P. 216-228. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/>
7. Guo Q., Wu Y., Hou Y., Liu Y., Liu T., Zhang H., Fan C., Guan H., Li Y., Shan Z., Teng W. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.01197 // *Front Immunol.* – 2018. – Vol.17. – P. 356–361. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915579>
8. Jokisch F., Kleinlein I., Haller B., Seehaus T., Fuerst H., Kremer M. A small subgroup of Hashimoto's thyroiditis is associated with IgG4-related disease. – DOI: 10.1007/s00428-015-1893-6 // *Virchows Arch.* – 2016. – Vol.9. – P. 86–95. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669779/>
9. Kaczmarek E., Lacka K., Jarmolowska-Jurczyszyn D., Sidor A., Majewski P. Changes of B and T lymphocytes and selected apoptosis markers in Hashimoto's thyroiditis. – DOI: 10.1136/jcp.2010.086553 // *J Clin Pathol.* – 2019. – Vol.17. – P. 327–334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242329/>
10. Urwyler P., Earnshaw I., Bermudez M., Perucha E., Wu W., Ryan S., McDonald L., Karagiannis S.N., Taams L.S., Powell N., Cope A., Papa S. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. – DOI: 10.1111/cei.13421 // *Clin Exp Immunol.* – 2020. – Vol.13. – P. 471–478. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989585>
11. Vitales-Noyola M., Ramos-Levi A.M., Martínez-Hernández R., Serrano-Somavilla A., Sampedro-Nuñez M., González-Amaro R., Marazuela M. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. – DOI: 10.1007/s12020-017-1361-y // *Endocrine.* – 2017. – Vol.9. – P. 86-95. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669056>
12. Vitales-Noyola M., Serrano-Somavilla A., Martínez-Hernández R., Sampedro-Nuñez M., Ramos-Levi A.M., González-Amaro R., Marazuela M. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes. – DOI: 10.1210/jc.2018-00498 // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol.15. – P. 271–278. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982465>
13. Zake T., Skuja S., Kalere I., Konrade I., Groma V. Heterogeneity of tissue IL–17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. – DOI: 10.1097/MD.00000000000011211 // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol.23. – P. 134–146. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924048>
14. Zhao J., Chen Y., Xu Z., Yang W., Zhu Z., Song Y., Liu J. Increased circulating follicular regulatory T cells in Hashimoto's thyroiditis. – DOI: 10.1080/08916934.2018.1516759 // *Autoimmunity.* – 2018. – Vol.18. – P. 176–183. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343599/>

УДК 616-092.9

Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И., Четыркина М.В.,  
Исаенко. А. А., Пинюгин С.Э., Володин С.С.

**ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ СМЕСИ НА АКТИВНОСТЬ  
СПЕРМАТОГЕНЕЗА НА ОСНОВАНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

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

**Аннотация:** Изучено влияние никотиносодержащей жевательной смеси на мужскую репродуктивную систему крыс. Эксперимент длился 35 суток. Животных разделили на 3 группы. Первая группа получала исследуемое вещество в качестве аппликации в дозе 50 мг/сут никотина, вторая группа в дозе 150 мг/сут никотина и 3 группа контрольная. На 7, 15, 35-е сутки производили забор семенников для гистологического исследования. В результате работы достоверно было выявлено снижение активности сперматогенеза после применения никотиносодержащей смеси на основании сперматогенного индекса, индекса напряженности и зрелости сперматогенеза.

**Ключевые слова:** жевательный табак, никотиносодержащая смесь, семенник, эксперимент.

Bayaskhalanova Ts. B., Obydenko V.I., Chetyrkina M.V.,  
Isaenko. A. A., Pinyugin S. E., Volodin S. S.

**INFLUENCE OF NICOTINE-CONTAINING CHEWABLE MIXTURE ON THE  
ACTIVITY OF SPERMATOGENESIS BASED ON MORPHOLOGICAL DATA**

*Chita State Medical Academy, Chita Russia*

**Abstract:** An experiment was conducted to study the effect of a nicotine-containing chewing mixture on the male reproductive system of animals. The rats were divided into 3 groups. The first group received the test substance as an application at a dose of 50 mg of nicotine and the second group at a dose of 150 mg of nicotine and the 3rd control group. In the experiment, on the 7th, 15th, 35th day, the testicles were taken. Reliably revealed a decrease in the activity of spermatogenesis after the use of a nicotine-containing mixture based on the spermatogenic index, the index of tension and maturity of spermatogenesis.

**Key words:** chewing tobacco, nicotine-containing mixture, testis, experiment.

Снюс — это измельченный увлажненный табачный продукт для перорального применения, который кладут за верхнюю (реже – нижнюю) губу в рассыпном виде или в порционных пакетиках, напоминающих чайные [9]. Аппликацию проводят определенное время: по данным некоторых производителей и поставщиков продолжительность варьирует от 5 до 30 минут и от 30 [5] до 60-70 [8] минут. Данный вид табака является бездымным, то есть некурительным изделием и нередко квалифицируется, как вариация влажного снаффа с пониженной концентрацией канцерогенных веществ и достаточно высоким содержанием никотина [7]. Механизм действия заключается в пролонгированном проникновении токсичного алкалоида через сосуды слизистой оболочки полости рта в кровь и дальнейшем его распространении по организму. Примечательно и то, что при употреблении снюса максимальная концентрация никотина в крови имеет вид длительного «плато» до значения 30 нг/мл в зависимости от марки и количества принятого продукта, тогда как при попадании его через дыхательные пути с курительным дымом наблюдается непродолжительный пик содержания [5].

Первые упоминания об этом виде табака появились в Швеции в 1637 году, где он преимущественно и употребляется по сей день в качестве убедительной альтернативы сигаретам для снижения вреда здоровью. Согласно информации Евробарометра от 2017 года, Швеция является страной, где ежедневное употребление курительного табака (в частности,

сигарет) в Европейском Союзе составляет не более 5%, а ежедневное употребление «перорального табака» - не менее 20%. Европейские материалы, опубликованные ВОЗ в 2018 году, зарегистрировали в Швеции минимальный уровень смертности, связанной с табаком, и минимальную заболеваемость раком легких среди мужчин [9]. Однако, в Европейском союзе (кроме Швеции и Норвегии) была запрещена реализация снюса с 1992 года [6].

В Российской Федерации (РФ) первые сообщения о снюсе возникли в первой половине 2000-х годов, а официально этот вид табака был представлен в 2004 году [3]. Антитабачные активисты не раз ставили вопрос о запрете на его распространение. В 2012-2013 годах в Государственной думе на рассмотрение был вынесен законопроект, первоочередной задачей которого было формирование государственной антитабачной политики, где, в частности, предполагался полный запрет на реализацию некурительных табачных продуктов, в том числе снюса, но данный пункт был исключен ко второму чтению. В 2015 году поправки к Федеральному Закону «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» и Кодексу Российской Федерации об административных правонарушениях, утверждающему штрафы за реализацию влажного снафа [2], поставили распространение снюса под запрет, однако его ввоз в РФ под видом жевательного табака с 2016 года не ограничен и сейчас.

Проблема бесконтрольного распространения снюса внутри молодежного общества стала повсеместно подниматься с конца 2019 года [1]. Нет ни одной достоверной статистики, отражающей степень потребления этого изделия населением страны, в том числе среди возрастного сегмента от 14 до 30 лет. К тому же, в научном сообществе на данный момент имеется мало исследований, посвященных влиянию снюса на репродуктивную систему организма.

**Целью исследования** являлось изучение изменений активности сперматогенеза крыс - самцов, подвергшихся воздействию никотиносодержащей жевательной смеси с различной концентрацией никотина.

**Материалы и методы:** эксперимент был проведен на 12 крысах, массой от 300 - 400 грамм. Животных разделили на 3 группы по 4 крысы в каждой. Лабораторным животным проводили аппликацию исследуемого вещества с разным содержанием никотина: 1-ой группе 50 мг/сут, 2-ой 150 мг/сут, 3-ей контрольной группе проводили аппликацию физ. раствором. Помимо никотина, исследуемая смесь содержала пищевые добавки (Е460, Е-1520), соль, ароматизатор. Аппликации никотиносодержащей жевательной смеси проводили трансбуккальным путем 1 раз в сутки на протяжении 35 суток. Забор семенников для гистологического исследования проводили на 7, 15 и 35 сутки. После чего материал подвергали стандартной проводке и заливке в парафин. Препараты окрашивали гематоксилин – эозином. Цитоморфологическое состояние сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев проводили с применением программного обеспечения МЕКОС.

Одним из способов оценки функциональной активности сперматогенного эпителия самцов крыс является цитоморфологическая характеристика семенных извитых канальцев. Для оценки цитоморфологического состояния сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев были подсчитаны следующие индексы: герминативный индекс (ГИ): отношение числа сперматогониев к числу sustentоцитов; индекс зрелости сперматогенеза (ИЗС): отношение суммы сперматогоний и сперматоцитов к сумме сперматид и сперматозоидов; индекс напряженности сперматогенеза (ИНС): отношение суммарного содержания герминативных клеток, к числу sustentоцитов. По литературным данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований было установлено, что герминативные клетки сперматогенного эпителия являются наиболее чувствительными к воздействию различных факторов, в том числе токсических веществ. Наиболее чувствительным к действию токсических веществ является индекс напряженности сперматогенеза и герминативный индекс [4].

**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

С помощью критерия U по Манна-Уитни был проведен сравнительный статистический анализ, корреляционный анализ по Спирмену.

**Результаты:** при сравнении опытных и контрольных групп были получены данные, представленные в таблице 1. Достоверность p – отражает подсчет сравнения опытных групп с контрольной.

Таблица 1.

**Клеточный состав извитых семенных канальцев**

	Контроль	1 группа, 15 сутки	1 группа, 35 сутки	2 группа, 7 сутки	2 группа, 15 сутки	2 группа, 35 сутки
Сперматогонии	115,2 (62; 188)	70,93 (52; 101) p<0,084 U=70,5	57,56 (36; 99) p<0,001 U=22,5	58,33 (46; 80) p<0,001 U=22,5	60,61 (48; 89) p<0,084 U=70,5	57,13 (43; 73) p<0,191 U=25,5
Сперматоциты	306,2 (257; 339)	167,06 (66; 265) p<0,001 U=3	172,06 (112; 241) p<0,001 U=0	158,53 (69; 211) p<0,001 U=0	144,89 (97; 284) p<0,001 U=3	146,26 (55; 230) p<0,001 U=0
Сперматиды	381,2 (282; 467)	84,93 (0; 198) p<0,001 U=0	163,31 (0; 352) p<0,001 U=6	151,1 (77; 207) p<0,001 U=0	96,17 (0; 273) p<0,001 U=0	165,26 (90; 290) p<0,001 U=3
Сперматозоиды	297,2 (215; 378)	37,5 (0; 189) p<0,005 U=0	31,87 (0; 206) p<0,001 U=0	83,8 (3; 196) p<0,001 U=0	29,18 (0; 165) p<0,001 U=0	77,2 (0; 195) p<0,001 U=0
Клетки Сертоли	16,8 (14; 19)	20,31 (13; 32) p<0,107 U=73,5	7,56 (2; 14) p<0,001 U=1,5	16,6 (10; 23) p<0,770 U=105	16,7 (10; 32) p<0,867 U=108	14,66 (7; 19) p<0,001 U=81
Герминативные клетки	1099,8 (939; 1215)	360,43 (127; 666) p<0,001 U=0	424,81 (245; 687) p<0,001 U=0	451,8 (231; 736) p<0,001 U=0	399,53 (183; 625) p<0,001 U=0	445,86 (278; 699) p<0,001 U=0

По результатам, приведенным в таблице 1 можно судить о резком истощении всех герминативных клеток сперматогенного эпителия после применения никотиносодержащей смеси во всех экспериментальных группах.

Отмечается увеличение числа sustentоцитов на 15 сутки, что может являться признаком адаптации. Однако, снижение количества клеток Сертоли на последующие сутки может свидетельствовать о нарушении целостности гематотестикулярного барьера и следовательно, об усилении токсического влияния исследуемой смеси на сперматогенный эпителий.

Таблица 2.

**Индексы оценки цитоморфологического состояния извитых канальцев**

Исследуемый индекс	Контроль	1 группа, 15 сутки	1 группа, 35 сутки	2 группа, 7 сутки	2 группа, 15 сутки	2 группа, 35 сутки
Герминативный индекс (ГИ)	6,85	3,47	7,61	3,51	3,67	3,89
Индекс зрелости сперматогенеза (ИЗС)	0,62	1,69	1,17	0,92	1,71	0,83

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Индекс напряженности сперматогенеза (ИНС)	65,46	18,74	56,17	28,21	20,86	30,4
---	-------	-------	-------	-------	-------	------

В результате сравнительного анализа полученных данных 1-ой группы с контрольной было установлено, что ГИ у подопытных животных на 15 сутки снижен на 50%; на 35 сутки увеличен на 11%. Это увеличение не характеризует усиление активности сперматогенеза, а свидетельствует лишь об уменьшении количества sustentоцитов в знаменателе формулы индекса.

При цитоморфологическом анализе ГИ у 2-ой группы в сравнении с контролем были получены следующие результаты: индекс снизился на 7, 15 и 35 сутки на 49%; 46% и 43% соответственно.

ИЗС в 1-ой группе на 15 сутки увеличился на 172%, на 35 сутки на 89%; во 2-ой группе увеличился на 7, 15 и 35. Увеличение ИЗС на 15-е сутки в обеих группах отражало замедление процессов сперматогенеза, однако на 35-е сутки данный показатель уменьшался по сравнению с 15-ми сутками, что, вероятно, говорит об адаптации и, следовательно, о частичном восстановлении сперматогенеза.

Изменения ИНС у животных 1-ой группы по сравнению с контролем на 15 сутки снижен на 72%, на 35 сутки на 15%; у животных 2-ой группы снизился на исследуемые сутки на 57%, 69%, 54%.

Значительное снижение ИНС было выявлено на 7-е и 15-е сутки, однако на последующие сутки наблюдалось увеличение данного показателя, что также, вероятно, свидетельствует об адаптации организма к токсическому воздействию никотина, но при этом ИНС оставался все еще низким у опытных групп, по сравнению с контрольной.

Таблица 3.

Сравнительный анализ результатов по критерию Манна-Уитни

	Сравнение по времени			Сравнение по дозе	
	7 сут/15 сут 2 группа	15 сут/35 сут 2 группа	15 сут/35сут 1 группа	15 сутки 1 гр/2 гр	35 сутки 1 гр/2 гр
Сперматогонии	p=0.002 U=47	p<0.001 U=40	p=0.013 U=61,5	p=0.925 U=125	p=0.509 U=110
Сперматоциты	p=0.136 U=88	p=0.034 U=77,5	p=0.851 U=122,5	p=0.522 U=110,5	p=0.2 U=93,5
Сперматиды	p=0.706 U=117,5	p=0.835 U=122	p=0.017 U=65	p=0.094 U=84	p=0.559 U=112
Сперматозоиды	p=0.001 U=23	p=0.001 U=41,5	p=0.463 U=111	p=0.785 U=122	p=0.01 U=61,0
Клетки Сертоли	p=0.374 U=104	p=0.135 U=88	p=0.001 U=2,5	p=0.484 U=109	p=0.001 U=28,5
Герминативные клетки	p=0.497 U=109,5	p=0.678 U=116,5	p=0.175 U=91,5	p=0.366 U=103,5	p=0.669 U=116

Согласно статистическому анализу, приведенного в таблице 3, во 2-ой группе наблюдается снижение количества сперматогоний у крыс на 15 и 35 сутки; значительно снижается количество сперматозоидов в период с 7 по 35 сутки; уменьшение количества клеток Сертоли с 15 по 35 сутки.

В 1-ой группе наблюдается значительное снижение клеток Сертоли в период 15-35 суток. При сравнительном анализе обеих экспериментальных групп в одном промежутке времени можно достоверно судить о незначительном влиянии концентрации никотина на изменения количественных характеристик сперматогенного эпителия.



В результате проведенного корреляционного анализа не было достоверно выявлено связи между количеством герминативных клеток и концентрацией никотина, а также количеством герминативных клеток и сутками эксперимента. Однако имелась корреляция по методу Спирмена ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,162$ ) зависимости количества sustentоцитов (поддерживающих эпителиоцитов) от суток эксперимента. Так же отмечалось близкая к достоверной корреляция по методу Пирсона ( $p = 0,064$ ,  $r = -0,090$ ) зависимости количества сперматогоний от суток эксперимента. Возможно получение более значимых результатов корреляции «сперматогонии/сутки», при увеличении числа рассматриваемых извитых канальцев и/или числа задействованных в эксперименте лабораторных животных.

**Вывод:** у крыс – самцов при воздействии жевательной смеси с различной концентрацией никотина выявлено достоверное снижение активности сперматогенеза. Никотиносодержащая смесь «Снюс» достоверно влияет на резкое уменьшение всех герминативных клеток и sustentоцитов. Но нужно учитывать тот факт, что не было выявлено достоверной корреляции между концентрацией никотина и снижением клеток сперматогенного слоя, а также количеством герминативных клеток и сутками.

#### **Литература:**

1. Никитин В. В. Актуальная проблема и опасная мода подростков-«снюс» смертельная опасность будущему поколению в России // Конференциум АСОУ: сборник научных трудов и материалов научно-практических конференций. – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московской области Академия социального управления, 2020. – № 1. – С. 212-227.
2. Горячев А. А. Некоторые аспекты развития норм административно-правовой защиты здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака и никотинсодержащей продукции // Актуальные вопросы применения норм административного права ("Корневские чтения"). – 2021. – С. 117-121.
3. Шульгина Е. В. О вреде потребления продукции с содержанием никотина и запрете на ее распространение // Социология и право. – 2021. – № 2. – С. 46-52.
4. Золотарёва Т. А. и др. Современные представления о механизмах стрессобусловленных изменениях активности сперматогенеза // Мир медицины и биологии. – 2011. – Т. 7. – № 4. – С. 134-137.
5. Ramstrom L., Burke M., Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden (англ.) // Tob Control (англ.) рус. : journal. – 2003. – December (vol. 12, no. 4). – P. 349–359.
6. Bates C., Fagerström K., Jarvis M. J., Kunze M., McNeill A., Ramström L. European Union policy on smokeless tobacco: a statement in favour of evidence based regulation for public health (англ.) // Tob Control (англ.) рус. : journal. – 2003. – December (vol. 12, no. 4). – P. 360-367.
7. Foulds J., Furberg H. Is low-nicotine Marlboro snus really snus? (англ.) // Harm Reduct J (англ.) рус. : journal. – 2008. – February (vol. 5, no. 9). – doi:10.1186/1477-7517-5-9.
8. Digard H., Errington G., Richter A., McAdam K. Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden (англ.) // Nicotine Tob. Res. (англ.) рус.: journal. – 2009. – October (vol. 11, no. 10). – P. 1175-1181.
9. Clarke E. et al. Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes // Harm reduction journal. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 1-17.

УДК 616-01/09

Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И.  
**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
В РЕВМАТОЛОГИИ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита*

**Резюме.** В статье описываются исторические этапы развития экспериментальной медицины в ревматологии с описанием перехода с органного уровня до метафизического.

**Ключевые слова:** ревматология, история, экспериментальная медицина

Bayaskhalanova Ts.B., Obydenko V.I.  
**DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL MEDICINE IN RHEUMATOLOGY**  
*Chita State Medical Academy, Chita*

**Summary.** The article describes the historical stages in the development of experimental medicine in rheumatology, describing the transition from the organ level to the metaphysical.

**Keywords:** rheumatology, history, experimental medicine

Несмотря на стремительное развитие фундаментальной и клинической медицины, появление новых концептуальных подходов и теорий, совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики, иногда возникает необходимость пересмотреть развитие науки, в частности ревматологии не как смену одних теорий и методик на другие, а как процесс взаимодействия и интеграции социальных и идеологических представлений, нашедших истину в современной практике врача. Без такого рода переосмысления изменений основных концепций не может быть развития.

Медицина как наука на современном этапе имеет огромный фактический материал, однако не всегда имеется его объяснение, применения знаний. В связи с этим актуальным является историко-теоретический подход, который позволит определить статус некоторым фактам или дать импульс развитию изучению определенной проблематики. История развития науки должна быть подвергнута обобщению, систематизации, т. к. такой подход может дать возможность увидеть реальный процесс человеческого познания. Актуальность данного исследования обусловлена тем, что путь развития экспериментальной медицины в ревматологии на современном этапе описан недостаточно, нет определенной систематики и анализа в историческом контексте, имеет место быть лишь констатация определенного опыта путем описания конкретных событий.

**Цель исследования:** описать развитие методов экспериментальной медицины в ревматологии в историческом контексте.

**Материалы и методы:** в ходе работы используется сравнительно-исторический метод, описательный метод, аналитический метод. Литературный обзор составлен по материалам научных статей, выдержек из учебников и монографий.

**Результаты.** Рассматривая вопрос развития экспериментальной медицины в историческом контексте, можно выделить несколько этапов. Первый этап (IV-XVI века) характеризовался описательными методами на органном уровне. Примерно со второй половины XVIII века последовал период «Консолидации». В тот момент медицина считалась искусством, а не наукой. Статичность в европейских медицинских науках явилась результатом подъема философского идеализма в Германии, главным образом под влиянием «Философии природы» И. Канта и Ф. И. В. Шеллинга. В это же время во Франции Ф. Мажанди (1783—1855) — один из основоположников экспериментального направления в физиологии — стал широко применять вивисекцию и опубликовал первое в мире руководство по экспериментальной медицине. Его учеником и продолжателем был Бернар Клод, который настаивал на

необходимости применения экспериментов над животными в медицине, т.к. это открывало путь к изучению функций организма и определению причин их нарушений [3].

Далее началось возрождение физиологии, как части общего возрождения наук и бурного развития технологий. Этот же период можно описать как период экспериментов на клеточном уровне. Одним из ярких ученых, проводивший эксперименты на животных, описавший и обосновавший клеточную(целлюлярную) теорию является Рудольф Вирхов [1]. Эта теория впервые систематически объясняет развитие патологических процессов в тканях.

Таким образом, произошел постепенный переход с макро- на микроуровень. Такой переход в XX веке позволил выявить основные гистологические признаки нозологий, дал толчок для поиска новых диагностических инструментов уже на уровне биохимических изменений клетки, активно начались эксперименты *in vitro* на клеточных культурах. Новейшая история характеризуется появлением методов, которые определяют изменения на клеточном и уже на молекулярных уровнях. Так, можно выделить биохимические методы определения различных биомаркеров заболеваний (цитокины, молекулы, и т.д.). С появлением знаний об атоме появились такие методы диагностики как компьютерная и магнитная томография. Появление современных методов диагностики позволили выявить новые патогенетические звенья многих нозологий при экспериментах на животных.

Проследить смену методов экспериментальной патологии с органного уровня на клеточный можно и в ревматологии.

Зарождение ревматологии можно проследить с древних времен. Скелеты древних людей имели признаки подагры и остеоартрита. Древняя книга по индийской медицине Чарака Самхита дает яркое описание многих вариантов артрита. Чарака, выдающийся аюрведический врач, описал ревматоидный артрит (РА) в трактате, как «Вишкантха», что означает болезненные суставы. Слово «ревматология» происходит от слова «ревма», что означает «текущая», впервые упоминается в работах Гиппократов [8]. Ученый сделал несколько наблюдений о подагре, широко известных как «афоризмы подагры» [7]. Многие известные картины средневековой эпохи изображают болезни суставов. Поражения рук, напоминающие РА, встречаются на картинах фламандской школы. На картине Яна Ван Эйка (1436 г.) «Мадонна каноника ван дер Пале» у одного из героев каноника изображены патологически-измененные отекающие суставы, вздувшиеся вены на висках, что является признаками темпорального артрита, ревматическая полимиалгия. Знаменитый портрет Федерико де Монтефельтре, который, как считается, был написан Йоосом (Юстусом) ван Гентом, показывает артрит проксимального межфалангового сустава левого указательного пальца [2].

Таким образом, знания о ревматических заболеваниях существовали и в древнем мире, но носили лишь описательный характер. Основным методом было наблюдение за динамикой изменения суставов.

Позже уже в XV веке начала формироваться общепризнанная терминология, заболевания приобрели названия. Так, Гийом де Байю (1538-1616), французский врач, ввел термин «ревматизм» для обозначения болезней суставов в своей книге под названием «Книга о ревматизме и болях в спине». Он стал известен как отец ревматологии и пытался отличить подагру от других ревматических заболеваний.

Томас Сиденхам (1624-1689), известный как «Английский Гиппократ», описал клинические признаки ревматизма. Он назвал это «острым фебрильным полиартритом».

Уильям Хеберден (1710-1801) описал узелковые опухоли при остеоартрите, впоследствии известные как узлы Гебердена. Он дал основные дифференциальные признаки между подагрой и остеоартритом.

Сэр Альфред Гаррод ввел термин РА как специфическое хроническое заболевание суставов, отличное от подагры и ревматической лихорадки, в своей книге «Подагра и ревматическая подагра» (1859). Кроме того, он описал полуколичественный метод измерения мочевой кислоты в сыворотке или моче, известный как «нитевой тест». Это был первый в истории клинический химический тест, позже после этого открытия будут проведены первые

эксперименты по воспроизведению заболевания на животных [2]. Это явилось прорывом в становлении экспериментальной медицины.

Ревматология стала общепризнанной медицинской специальностью только в XX веке. Американские врачи Бернард Комро и Джозеф Ли Холландер ввели термин «ревматолог» в 1940 году. Первые открытия по определению мочевой кислоты у пациентов позволили ученым задуматься о патогенезе заболевания [6]. Именно в XX веке ученые впервые пробовали моделировать заболевания на лабораторных животных с целью определения основных звеньев патогенеза, апробировали на данных моделях действие лекарственных препаратов.

Для того, чтобы описать становление методов экспериментальной ревматологии в целом, стоит рассмотреть, как пример, две распространённые наиболее изученные аутоиммунные нозологии – ревматоидный артрит и системную красную волчанку (СКВ).

В 1948 году были сделаны три важнейших открытия, что стало знаменательным годом в развитии ревматологии. Харгрейвс и его коллеги открыли феномен LE-клеток с помощью метода экспериментов на тканевых культурах. Они наблюдали ядерные изменения с фагоцитозом остатков ядра при инкубации лейкоцитов с сывороткой больных. Ученые продемонстрировали, что феномен LE-клеток был связан с сывороточным фактором, присутствующим у пациентов с СКВ, который реагировал с ядерным материалом. Этот фактор впоследствии был назван антиядерным. Гарри М. Роуз и Эрик Ваалер открыли ревматоидный фактор, наблюдая агглютинацию сенсibilизированных эритроцитов овцы сывороткой больных РА. Это привело к разработке серологического теста для диагностики РА. В том же году Филипп Хенч и его коллеги представили кортикостероиды для лечения РА. Апробацию новых лекарственных препаратов проводили на доклиническом этапе на животных моделях [4]. Именно в этот период были экспериментально воссозданы модели заболеваний с помощью, которых были открыты новые звенья патогенеза, изучено действие лекарственных препаратов [5].

Таким образом, в развитии экспериментальной ревматологии прослеживаются те же этапы, что были описаны ранее: *клеточный и органный*. Методы исследования в Древнем мире и в Средние века имели описательный характер на уровне органов и тканей. В Новом и Новейшем времени с появлением клеточной теории произошел переход на микроуровень: были найдены клеточные биомаркеры аутоиммунных заболеваний: мочевая кислота, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и т.п.

Данные открытия расширили и углубили знания о ревматических заболеваниях, но в то же время дали вектор для дальнейшего развития и появления новых методов изучения, диагностики и лечения аутоиммунной патологии.

На современном этапе можно наблюдать переход с клеточного уровня на молекулярный, атомарный. Появляются новые методы экспериментальной медицины, которые используют искусственный интеллект, нейронные сети.

В отечественных и зарубежных научных кругах активно изучается и обсуждается возможность использования интеллектуальных компьютерных технологий для изучения биологических объектов, физиологических и патологических процессов, взаимодействия элементов биологических систем.

Первые работы, связанные с моделированием процессов в организме, посвящены нервной системе.

Головной мозг по функциональности и сложности устройства превосходит все существующие компьютеры. Однако, уже сейчас, созданные человеком по образцу работы нейроцитов искусственные нейронные сети выполняют множество функций.

На современном этапе познания можно увидеть переход с эмпирического и теоретического уровней на уровень метатеоретический, в основе которого лежат математические и статистические методы, которые идеализируют полученные в результате данные. Так, нейронные сети и искусственный интеллект не могут точно и полно

моделировать процессы, но все же данные методы находят широкое применение в медицине, в том числе и в ревматологии.

Современная экспериментальная медицина в области ревматологии не может успешно развиваться без помощи математического моделирования. Математическая модель позволяет дать правильную интерпретацию результатов эксперимента, искусственно расширить выборку опытной группы, предсказать результаты эксперимента при достаточном количестве испытуемых. Исследование математической модели развития ревматоидного артрита позволяет сравнить теоретические и экспериментальные результаты, уточнить предположения.

На современном этапе нейросети активно используются в диагностике и лечении ревматических заболеваний. Так, простые рентгенограммы рук являются первыми и наиболее часто используемыми методами визуализации для диагностики, дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и мониторинга активности заболевания.

В исследовании Кемаля Уретена где использовались обычные рентгенограммы кистей рук, был разработан автоматизированный метод диагностики с использованием сверточных нейронных сетей. В своей работе авторы предоставляют показатели производительности (точность, частота ошибок, чувствительность, специфичность). Авторы утверждают, что сеть перспективна для диагностики ревматоидного артрита, обладает достаточной чувствительностью и специфичностью [9]. Такого же рода исследования с применением нейросетей проводят ученые Янцин Фэн, Лэй Чжан, но уже основываясь на результатах диффузной оптической томографии.

Некоторые работы посвящены не только диагностике, но и мониторингу течения заболевания, расчету рисков осложнения. Мария Калвейт и коллектив соавторов в своей работе используют общепринятую классификация DAS-28 для прогнозирования течения заболевания у пациентов. В своей работе авторы использовали метод глубоких нейронных сетей AdaptiveNet. Это новая адаптивная рекуррентная нейронная сеть, оптимизированная для работы с разнородными клиническими данными, которая учится на прошлом опыте на больших первоначальных данных. AdaptiveNet обладает превосходной способностью прогнозировать числовую активность заболевания РА по сравнению с классическими методами машинного обучения [11].

Нейронные сети используются не только для диагностики и мониторинга заболевания, но для выбора лекарственной поддержки. Изучение нейронных сетей, их использование в медицине на современном этапе открывает множество возможностей для системы организации здравоохранения, экономит ресурс времени, материально-технический, трудовой, интеллектуальный.

Таким образом, на современном этапе в ревматологии также можно наблюдать переход на метатеоретический уровень познания: с помощью нейронных сетей моделируются заболевания, совершенствуется диагностика, лечение ревматических заболеваний.

**Выводы.** Проведенный литературный обзор позволил выделить основные этапы становления методов экспериментальной медицины в ревматологии. Основным методом, который использовался в Древнем мире и Средневековье, является вивисекция, имеющий описательный характер. С помощью данного метода были впервые получены анатомические характеристики, выявлены визуальные макроскопические диагностические характеристики основных аутоиммунных заболеваний (увеличение суставов в объеме, утолщение надкостницы, деформация суставной полости, кожные изменения и т.д.). Позже с помощью метода «эксперимент на животных» были получены основы понимания функционирования органов, в том числе были выделены первые постулаты о работе иммунной системы.

Новое и новейшее время характеризуется уже аналитическими методами на более «тонком» тканевом и клеточном уровнях. Появляются работы характеризующие изменения при ревматических заболеваниях на микроуровне (описание тофусов, волчаночных панникулитов, лейкоцитарная инфильтрация и т.д.). Особую роль в эти периоды играет метод

моделирования заболеваний на животных, который позволил найти новые звенья патогенеза и как следствие новые подходы к лечению ревматических нозологий. Также одним из значимых методов, которых появился в эту эпоху, является эксперимент на клеточных культурах, который позволил выявить некоторые биохимические маркеры заболеваний (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, С-реактивный белок и т.д.). Современный мир характеризуется особым подходом, большое внимание оказывается вопросам биоэтики. Всё больше ученых отказываются от экспериментов на животных, заменяя животное моделирование на моделирование заболеваний с помощью нейронных сетей.

Таким образом, нынешняя наука начинает отказываться от материалистических методов познания течения заболевания, заменяя их на метатеоретические.

**Литература:**

1. Аничков Н. М., Перов Ю. Л. Рудольф Вирхов: 150 лет учению о клеточной патологии //Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – №. 1. – С. 3-7.
2. Иванова О. Н. История развития ревматологической службы //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №. 2. – С. 79-83.
3. Сточик А. М. и др. ИСТОРИЯ ФИЗИОЛОГИИ В XVIII-НАЧАЛЕ XIX ВЕКА //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2007. – Т. 93. – №. 7. – С. 806-813.
4. Beresniak A. et al. Interest of modelling in rheumatoid arthritis //Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements. – 2012. – Т. 30. – №. 4. – С. S96.
5. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. – Courier Corporation, 1957. – С. 400
6. Vynum W. The history of medicine: a very short introduction. – OUP Oxford, 2008.
7. Kalweit M. et al. Personalized prediction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis using an adaptive deep neural network //PloS one. – 2021. – Т. 16. – №. 6. – С. e0252289.
8. Pasero G., Marson P. Hippocrates and rheumatology //Clin Exp Rheumatol. – 2004. – Т. 22. – №. 6. – С. 687-689.
9. Üreten K., Erbay H., Maraş H. H. Detection of rheumatoid arthritis from hand radiographs using a convolutional neural network //Clinical rheumatology. – 2020. – Т. 39. – №. 4. – С. 969-974

**УДК 616– 092: 616.1**

Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Емельянов А.С., Витковский Ю.А.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА  
ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ *CACNA1G*  
И *CACNA1H* НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита*

**Резюме.** В литературе отсутствуют данные о взаимосвязи генетического полиморфизма генов потенциал-управляемых кальциевых каналов с развитием гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

В нашем исследовании впервые изучено влияние SNP генов потенциал-управляемых кальциевых ионных каналов *CACNA1G* и *CACNA1H* на развитие гипертрофии левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H* оказывает влияние на риск развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Выявлено отсутствие взаимосвязи SNP гена *CACNA1G* *A50615794G* (rs11079919) с развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, SNP, кальциевые ионные каналы, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда.

O.V. Bolshakova, B.S. Pushkarev, Z.A. Pokoeva, Emelyanov A.S., Yu.A. Vitkovsky.  
**INFLUENCE OF POLYMORPHISM OF VOLTAGE-GATED CALCIUM ION CHANNELS  
CACNA1G AND CACNA1H ON THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR  
MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.**

*Chita state medical academy, Chita, Russia*

**Abstract.** There is no information in the literature on the influence of polymorphism of the genes encoding voltage-gated calcium channels on the development of myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension. In our study, we studied for the first time the relationship between the SNPs of the voltage-gated calcium ion channels *CACNA1G* and *CACNA1H* and the development of left ventricular hypertrophy in patients with essential arterial hypertension.

Carrying the *G* allele and the *GG* genotype SNP *G1134967A* (rs11865472) of the *CACNA1H* gene are risks for development of the left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential arterial hypertension. No relationship was found between the SNP of the *CACNA1G A50615794G* (rs11079919) gene and left ventricular hypertrophy in patients with essential arterial hypertension.

**Key words:** genetic polymorphism, SNP, calcium channels, hypertension, myocardial hypertrophy.

В настоящее время широко изучается генная ассоциация в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенная патология в данной группе [1]. Известна связь полиморфизма более 10 генов в развитии заболевания, в том числе SNP генов кальциевых каналов [2,3,4,5]. Молекулярно-генетические исследования позволяют выявить не только взаимосвязь полиморфизма генов с тем или иным заболеванием, но и определить прогноз течения заболевания, что в последующем позволит пересмотреть и дополнить комплекс мероприятий по их профилактике и лечению. Тяжесть эссенциальной гипертензии (ЭГ) определяется не только степенью повышения артериального давления, но и поражением органов-мишеней, в том числе развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи генетического полиморфизма генов кальциевых каналов с развитием гипертрофии миокарда. Описан один случай взаимосвязи полиморфизма гена *RYR2* (p.R169L) и ГЛЖ у 8-летнего ребенка [6]. В нашем исследовании впервые изучена связь SNP генов потенциал-управляемых кальциевых ионных каналов *CACNA1G* и *CACNA1H* с развитием гипертрофии миокарда у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

**Целью исследования** явилось изучение участия SNP генов потенциал-управляемых кальциевых ионных каналов *CACNA1G*, *CACNA1H* в развитии гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В исследование включено 164 пациента с ЭГ. Все исследуемые были разделены на 2 группы: пациенты с наличием ГЛЖ (n=84) и без таковой (n=80). Наличие или отсутствие ГЛЖ подтверждалось с помощью проведения эхокардиографии по общепринятым эхокардиографическим критериям. Группы соответствовали друг другу по возрасту, полу, массе тела, росту, площади поверхности тела, индексу массы тела, длительности ЭГ, возрасту дебюта ЭГ.

Критериями исключения из обеих групп стали:

- вторичная гипертензия (в том числе: реноваскулярная гипертензия; гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек; гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям; другая вторичная гипертензия; вторичная гипертензия неуточнённая),
- хронические инфекционные заболевания,
- беременность,

- наличие сахарного диабета,
- онкологические заболевания.

Трансторакальная эхокардиография с доплерографией проводилась с помощью ультразвуковой системы ARTIDA (компания «Toshiba Medical Systems», Япония). Для оценки наличия и степени гипертрофии миокарда левого желудочка использовался показатель индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного по формуле, предложенной G. de Simone и соавт. [7].

Аналізу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови больных. Определение SNP генов кальциевых каналов *CACNA1G* (rs11079919) и *CACNA1H* (rs11865472) проводили методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с инструкцией производителя реактивов («Синтол», Москва).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США) с определением статистической значимости различий при  $p < 0,05$ . Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга,  $\chi^2$ -тест, а также оценен показатель отношения шансов (OR).

#### **Результаты исследования.**

##### **Распределение частот *CACNA1H* G1134967A (rs11865472)**

Для полиморфизма G1134967A (rs11865472) гена *CACNA1H*, кодирующего белок  $\alpha 1H$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа, получены все искомые генотипы и аллели у пациентов обеих групп. Распределение частот аллелей полиморфизма *CACNA1H* G2236129A (rs11865472) у пациентов с ЭГ и ГЛЖ оказалось следующим: G – 0,560, A – 0,440, при этом в группе больных ЭГ без ГЛЖ: G – 0,381, A – 0,619 ( $\chi^2=10,45$ ;  $p<0,001$ ) (таблица 1). Встречаемость генотипов SNP G2236129A (rs11865472) гена *CACNA1H* у пациентов с ГЛЖ составила: GG – 0,357, GA – 0,405, AA – 0,238, в группе без гипертрофии: GG – 0,163, GA – 0,438, AA – 0,400 ( $\chi^2=9,41$ ;  $p<0,01$ ) (таблица 2). Частотное соотношение генотипов как у пациентов с гипертрофией ( $\chi^2=1,38$ ), так и в группе без гипертрофии ( $\chi^2=0,17$ ) соответствует HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) ( $p>0,05$ ) (таблица 3, 4).

Установлено, что аллель G SNP G2236129A (rs11865472) гена *CACNA1H* у пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречалась в 1,47 раза чаще, чем в группе ЭГ без гипертрофии, и её частота составила 0,560 против G – 0,381 соответственно ( $\chi^2=10,45$ ;  $p<0,001$ ; CI=2,06). У больных артериальной гипертензией и ГЛЖ аллель A выявлялась реже в 1,4 раза, чем среди пациентов с ЭГ и без гипертрофии, и её частота составила 0,440 против 0,619 соответственно ( $\chi^2=10,45$ ;  $p<0,001$ , CI=0,49).

Выявлено, что генотип GG в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречался в 2,2 раза чаще, чем у больных АГ без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,357 и 0,163 соответственно ( $\chi^2=9,41$ ;  $p<0,01$ ). Генотип AA в группе пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ встречался в 1,68 раза реже, чем у пациентов с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,238 и 0,400 соответственно ( $\chi^2=9,41$ ;  $p<0,01$ ).

Частотное соотношение генотипов в группе больных ЭГ с гипертрофией ( $\chi^2=1,38$ ) и в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии ( $\chi^2=0,17$ ) соответствует HWE ( $p>0,05$ ) (таблица 4).

Исходя из полученных данных, шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели G (OR=2,06 [95% CI: 1,33 – 3,20],  $p<0,001$ ) и генотипа GG (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02],  $p<0,01$ ) SNP G1134967A (rs11865472) гена *CACNA1H* молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов (таблица 1, 2).



**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Таблица 1

Встречаемость аллелей полиморфизма *CACNA1H* G1134967A (rs11865472)  
у больных артериальной гипертензией +HPTR и -HPTR (тест  $\chi^2$ )

Аллели	Артериальная гипертензия +HPTR	Артериальная гипертензия -HPTR	$\chi^2$ 10,45 df=1	p<0,001	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель G	0,560	0,381			2,06	1,33 – 3,20
Аллель A	0,440	0,619			0,49	0,31 – 0,75

Таблица 2

Встречаемость генотипов полиморфизма *CACNA1H* G1134967A (rs11865472)  
у больных артериальной гипертензией +HPTR и -HPTR (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия +HPTR	Артериальная гипертензия -HPTR	$\chi^2$ 9,41 df=2	p<0,01	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Генотип GG	0,357	0,163			2,86	1,36 – 6,02
Генотип GA	0,405	0,438			0,87	0,47 – 1,63
Генотип AA	0,238	0,400			0,47	0,24 – 0,92

Таблица 3

Соответствие частот генотипов *CACNA1H* G1134967A (rs11865472) у больных артериальной гипертензией +HPTR равновесию Харди-Вайнберга (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия +HPTR	HWE	$\chi^2$ 1,38 df=1	p 0,24
	n = 84			
Генотип GG	0,357	0,313		
Генотип GA	0,405	0,493		
Генотип AA	0,238	0,194		

Таблица 4

Соответствие частот генотипов *CACNA1H* G1134967A (rs11865472)  
у больных артериальной гипертензией -HPTR равновесию Харди-Вайнберга (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия -HPTR	HWE	$\chi^2$ 0,17 df=1	p 0,68
	n = 80			
Генотип GG	0,163	0,145		
Генотип GA	0,438	0,472		
Генотип AA	0,400	0,383		

**Распределение частот *CACNA1G* A50615794G (rs11079919)**

Распределение частот аллелей полиморфизма *CACNA1G* A50615794G (rs11079919) в группе пациентов с ЭГ и гипертрофией оказалось следующим: А – 0,429, G – 0,571, у пациентов с ЭГ без гипертрофии: G – 0,425, А – 0,575 ( $\chi^2=0,00$ ,  $p>0,1$ ) (таблица 5). Встречаемость генотипов *CACNA1G* A50615794G (rs11079919) у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией составила: AA – 0,321, AG – 0,214, AA – 0,464, в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии миокарда левого желудочка: AA – 0,263, AG – 0,325, GG – 0,413 ( $\chi^2=2,61$ ,  $p>0,1$ ) (таблица 6). Частотное соотношение генотипов как у пациентов с ГЛЖ

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

( $\chi^2=14,57$ ,  $p=0,0001$ ), так и без ГЛЖ ( $\chi^2=4,82$ ,  $p=0,03$ ) не находится в равновесии Харди-Вайнберга (таблица 7,8).

Таблица 5

Встречаемость аллелей полиморфизма *CACNA1G* A50615794G (rs11079919)  
у больных артериальной гипертензией с гипертрофией (+HPTR) и без таковой (-HPTR) (тест  $\chi^2$ )

Аллели	Артериальная гипертензия +HPTR	Артериальная гипертензия -HPTR	$\chi^2$ 0,00 df=1	p>0,1	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель <i>A</i>	0,429	0,425			1,01	0,65 – 1,57
Аллель <i>G</i>	0,571	0,575			0,99	0,64 – 1,53

Таблица 6

Встречаемость генотипов полиморфизма *CACNA1G* A50615794G (rs11079919) у больных артериальной гипертензией +HPTR и -HPTR (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия +HPTR	Артериальная гипертензия -HPTR	$\chi^2$ 2,61 df=2	p>0,1	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Генотип <i>AA</i>	0,321	0,263			1,33	0,68 – 2,62
Генотип <i>AG</i>	0,214	0,325			0,57	0,28 – 1,14
Генотип <i>GG</i>	0,464	0,413			1,23	0,67 – 2,29

Таблица 7

Соответствие частот генотипов *CACNA1G* A50615794G (rs11079919)  
у больных артериальной гипертензией +HPTR равновесию Харди-Вайнберга (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия +HPTR	HWE	$\chi^2$ 14,57 df=1	P 0,0001
	n = 84			
Генотип <i>AA</i>	0,321	0,184		
Генотип <i>AG</i>	0,214	0,490		
Генотип <i>GG</i>	0,464	0,327		

Таблица 8

Соответствие частот генотипов *CACNA1G* A50615794G (rs11079919)  
у больных артериальной гипертензией -HPTR равновесию Харди-Вайнберга (тест  $\chi^2$ )

Генотипы	Артериальная гипертензия -HPTR	HWE	$\chi^2$ 4,82 df=1	P 0,03
	n = 80			
Генотип <i>AA</i>	0,263	0,181		
Генотип <i>AG</i>	0,325	0,489		
Генотип <i>GG</i>	0,413	0,331		

**Заключение.** Носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H* оказывает влияние на риск развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Выявлено отсутствие взаимосвязи SNP гена *CACNA1G* A50615794G (rs11079919) с развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов эссенциальной артериальной гипертензией.

**Литература:**

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S, Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI 10.5603/KP.2019.0018.
2. Пушкарев Б. С. Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии [диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Чита.: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 2020.
3. Пушкарев Б.С., Терешков П.П., Витковский Ю.А. Влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией. *Забайкальский медицинский журнал*. 2019. 3. 158–168. [дата обращения 20.03.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf>.
4. Zhang H., Zhou J., Mu Y., Shrestha S., Wang N., Jian B., Jin M., Zhang K., Cong M., Liu J., Qiu C., Pushkarev B., Bolshakova O., Vitkovsky Y. CACNA1C (rs1006737) SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 10(8). e24825. DOI 10.1097/MD.00000000000024825. – EDN MHNFIJ.
5. Zhang L., Sun Y., Zhang X., Shan X., Li J., Yao Y., Shu Y., Lin K., Huang X., Yang Z., Chu J., Huang L., Sun H. Three novel genetic variants in the FAM110D, CACNA1A, and NLRP12 genes are associated with susceptibility to hypertension among Dai people. *American journal of hypertension*. 2021 Aug 9. 34(8). 874-879. DOI: 10.1093/ajh/hpab040.
6. Kohli U., Kuntz L., Nayak H. RYR2 p.R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death. *Cardiology in the Young*. 2020 Jun 9. 30(7). 1039-1042. DOI: 10.1017/S1047951120001316.
7. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun. 19(7). 1550-8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

**УДК 616-001.18:612.014.462:612.55**

Бородин Е.А., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А.

**ПОИСК ЛИГАНДОВ К TRPM8 МЕТОДАМИ ЖЕСТКОГО  
И ГИБКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА**

*ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск*

**Резюме.** Предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 *in silico*, позволяющая проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства. Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Методами *in silico* удалось модифицировать 3D-структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 Y745 и в силу этого должен проявлять свойства антагониста. Предлагаемый подход может быть использован для разделения лигандов белков на агонисты и антагонисты.

**Ключевые слова:** нейросети, *in silico*, TRPM8, межмолекулярный докинг, AutoDock, лиганды, рецепторы, Y745, R1008, L1009.

**Summary.** A strategy has been proposed for predicting potential ligands to TRPM8 in silico, which allows preliminary screening of potential drug candidates. Of the 10 potential ligands predicted by the neural network, eight showed a high minimum binding energy and a greater number of conformations compared to the classic TRPM8 ligand, menthol, when verified by the AutoDock program. Using in silico methods, it was possible to modify the 3D structure of menthol and obtain a ligand that binds to TRPM8 differently than the natural one. The modified ligand does not bind to the key amino acid of the active center TRPM8 Y745 and, therefore, should exhibit antagonist properties. The proposed approach can be used to separate protein ligands into agonists and antagonists.

**Keywords:** neural networks, in silico, TRPM8, intermolecular docking, AutoDock, ligands, receptors, Y745, R1008, L1009.

В развитии гиперчувствительности бронхов к низким температурам важная роль принадлежит рецепторному белку TRPM8 [1], который может стать мишенью для лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения гиперреактивности бронхов к действию холода [2].

**Цель исследования.** Для подбора потенциальных лигандов для TRPM8 мы использовали глубокую нейронную сеть с гибридной архитектурой, способную принимать пары рецептор-лиганд и классифицировать их на взаимодействующие/невзаимодействующие с последующей проверкой возможности образования рецептор-лиганд с помощью программы виртуального межмолекулярного взаимодействия Autodock.

**Материалы и методы исследования.** Для подбора потенциальных лигандов к TRPM8 мы создали нейросеть на PyTorch [3] с гибридной архитектурой и использовали методы межмолекулярного докинга [4,5]. Разработанная сеть одновременно принимает два типа входных данных и пропускает эти данные независимо через разные слои. Информация о рецепторах проходит через сверточные слои и полносвязные слои. Независимо от рецепторов информация о лигандах проходит через полносвязные слои. Затем информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Распределение вероятностей выходов сети включало два класса: пара молекул взаимодействует или пара не взаимодействует. Для докинга TRPM8 с потенциальными лигандами использовали набор инструментов графической молекулярной лаборатории MGLtools [6] и специальную программу Autodock [7]. Виртуальную модификацию структуры ментола осуществляли выполняясь с использованием программы PyMol [8]. Для выявления особенностей стыковки ментола и его модифицированного производного в молекулярном кармане TRPM8 использовали сервис виртуальной молекулярной лаборатории Galaxy7TM [9].

**Результаты исследования и их обсуждение.** При помощи нейросети были обнаружены 10 потенциальных лигандов: A17 (Гиббереллин), FAD (Флавинадениндинуклеотид), FDA (Дихлорфениларсин), G4M, 57-83-0 (Прогестерон), 52-39-1 (Альдостерон), 65807-02-5 (Гозерелин), 526-36-3 (Ксилометазолин), 53-06-5 (Кортизол) и III (Дексаметазон). Полученные потенциальные лиганды были верифицированы программой AutoDock на способность образовывать комплексы с тремя аминокислотными остатками активного центра TRPM8 - Tyrosine 745 (Y745) - критический центр для TRPM8, Phenylalanine 1008 (R1008) и Alanine 1009 (L1009). По завершению докинга было получено 8 устойчивых комплексов из 10 у каждого сайта. Данные о минимальной энергии стыковки и количестве стабильных конформаций представлены в таблице.

Таблица.

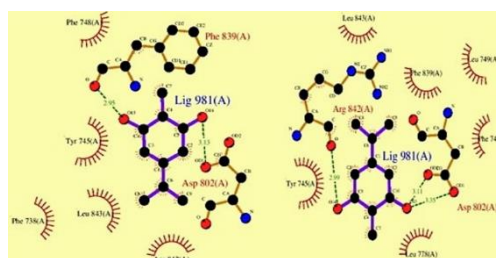
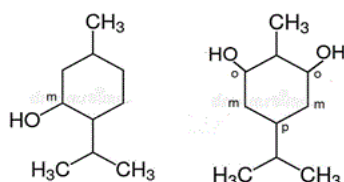
Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с тремя центрами (ккал/моль).

Ligands	Docking center														
	Tyrosine 745					Phenylalanine 1008					Alanine 1009				
	Revealed conformations of the ligand														
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
A17 (Gibberellin)	-4.4	-4.1	-	-	-	-5.8	-5.6	-5.6	-	-	-5.5	-5.4	-5.0	4.-	5.-
FDA (Dichlorophenylarsine)	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-1.9	-11.9	-10	-9	-8.3	-5	-12	-10.4	-6.7	-3.4	-
G4M	-9.5	-8.4	-8.4	-5.4	-4.8	-10	-9.6	-7.6	-6.5	-3.4	-10.3	-9.3	-9.1	-9.1	-7.1
57-83-0 (Progesterone)	-5.5	-	-	-	-	-6.3	-	-	-	-	-5.6	-	3.-	4.-	5.-
52-39-1 (Aldosterone)	-8.7	-6.9	-	-	-	-8.8	-8.6	-	-	-	-9.2	-8	3.-	4.-	5.-
526-36-3 (Xylometazoline)	-5	-	-	-	-	1.-5.18	-4.9	-	-	-	-5.6	-5.4	-5.4	-	-
53-06-5 (Cortisol)	-8	-	-	-	-	1.-8.40	-8.2	-	-	-	-10.1	-8.7	-8.2	-	-
III (Dexamethasone).	-5.7	-5.6	-	-	-	1.-9.62	-9.3	-	-	-	-11.3	-10.1	-	-	-
Menthol	-4.69	-4.45				-4.94	-				-5.41	-			

Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. FAD и G4M выявили наибольшее число возможных конформаций (пять из пяти) с центрами Y745 и R1008. Для центра L1009 FAD продемонстрировал успешную стыковку для четырех из пяти заданных конформаций. Следует заключить, что именно эти лиганды имеют наибольшее средство к TRPM8. Два из предсказанных лигандов FDA и 65807-02-5 (Гозерелин) не смогли пройти стыковку, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими проблемами.

Для ответа на вопрос являются ли найденные нами лиганды агонистами или антагонистами TRPM8 мы использовали виртуальную модификацию структуры классического агониста TRPM8 ментола, удаляя гидроксигруппу в мета-положении и добавляли две новые гидроксигруппы в орто-положения (Рисунок).

Ментол взаимодействует с рецептором через молекулярный карман, в состав которого входят Y745 и R842 [5]. При образовании комплекса возникает водородная связь между гидроксигруппой ментола в мета-положении и остатком Y745]. Проведенная стыковка рецептора и ментола показала характерные для него свойства агониста, а именно образование водородных связей между гидроксигруппой в мета-положении и аминокислотным остатком Y745 в нескольких возможных конформациях. Межмолекулярный докинг между рецептором и модифицированным производным ментола также выявил образование комплекса в данном молекулярном кармане, но в образовании комплекса участвовал не Y745, а другие аминокислотные остатки.



**Рисунок.** Ментол и его модифицированное производное (слева). Схематичное изображение возможных конформаций комплексов модифицированного ментола и TRPM8. Зеленым пунктиром указаны водородные связи между гидроксигруппами лиганда и аминокислотных остатков, находящихся вблизи тирозина Y745 (справа) [5].

Из-за симметричного расположения гидроксигрупп в орто-положениях модифицированной молекулы, лиганд вынужден образовывать связи с близлежащими аминокислотными остатками (аспарагиновой кислотой 802, фенилаланином 839 либо R 842), игнорируя Y745. Благодаря образованию водородных связей с указанными аминокислотными остатками, лиганд перекрывает доступ к Y745, главной аминокислоте в активном центре, отвечающей за работу ионного канала, и ведет себя как антагонист – конкурентный ингибитор природного лиганда (ментола). Поскольку энергия связи у модифицированного лиганда с рецептором выше, чем у ментола можно заключить что модифицированный лиганд будет связываться с рецептором эффективней природного и препятствовать действию ментола в качестве агониста TRPM8.

**Выводы.** Предложенная стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 *in silico*, позволяет проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства. Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Методами *in silico* удалось модифицировать 3D-структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 Y745 и в силу этого должен проявлять свойства антагониста. Предлагаемый подход может быть использован для разделения лигандов белков на агонисты и антагонисты.

#### References:

1. Yuqian Liu, Reyaj Mikrani, Yanjun He, Mirza Muhammad Faran Ashraf Baig, Muhammad Abbas, Muhammad Naveed et al. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. // European Journal of Pharmacology. – 2020. – № 882 (5). – P. 173312.
2. Naumov D.E., Perelman J.V., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. // Respirology. – 2015. – № 20(8). – P.1192-97.
3. Pytorch // Open source machine learning library <https://pytorch.org>.
4. E. A. Borodin, A. P. Chupalov, P. D. Timkin, E. A. Timofeev, and N. Yu. Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2021. – Issue 80. – S.26-33.
5. TRPM8 ligand modification / A.P. Timkin, E.A. Timofeev, E.A. Borodin // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2022. – Issue 84. – S.32-36.
6. MGLTools Website - Welcome — MGLTools // Molecular Graphics Laboratory, The Scripps Research Institute. – 2020. – URL:<http://mgltools.scripps.edu/>.
7. AutoDock Website - Welcome — AutoDock// automated docking tool. The Scripps Research Institute. 2020. – URL:<http://autodock.scripps.edu/>.
8. <https://pymol.org/2/>
9. <https://galaxy.seoklab.org/>

#### УДК 616.2-022

Бородин П.Е.<sup>1</sup>, Штарберг М.А.<sup>1</sup>, Бородин Е.А.<sup>1</sup>, Перельман Ю. М.<sup>2</sup>  
**СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПИДОВ  
И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ  
НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ COVID-19**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск

<sup>2</sup>ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

**Резюме.** В исследовании приняли участие 83 неврологических пациента (43 с COVID-19 и 40 с отрицательным SARS-Cov2) и 44 здоровых человека. У больных с неврологическими

заболеваниями содержание окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови повышено относительно здоровых людей. При добавлении COVID-19 содержание окисленных форм липидов практически не меняется, но значительно увеличивается провоспалительный ИЛ-6 и снижается противовоспалительный ИЛ-10. У больных с ишемическим инсультом содержание окислительно-модифицированных липидов в крови выше, чем при других неврологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** неврологические больные, COVID-19, воспаление, окислительный стресс.

**Summary.** The study involved 83 neurological patients (43 with COVID-19 and 40 with negative SARS-Cov2) and 44 healthy people. In patients with neurological diseases, the content of oxidized forms of lipids and pro-inflammatory interleukins in the blood is increased relative to healthy people. When COVID-19 is added, the content of oxidized forms of lipids practically does not change, but pro-inflammatory IL-6 significantly increases and anti-inflammatory IL-10 decreases. In patients with ischemic stroke, the content of oxidatively modified lipids in the blood is higher than in other neurological diseases.

**Key words:** neurological patients, COVID-19, inflammation, oxidative stress.

Воспаление и окислительный стресс рассматриваются в качестве важных патогенетических механизмов в развитии COVID-19 [1]. Неврологические осложнения зачастую сопровождают COVID-19 [2].

**Цель исследования.** Выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у неврологических больных на фоне COVID-19 при помощи определения окислительно модифицированных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови больных.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 83 неврологических больных (ишемические инсульты, энцефалопатии, радикулопатии, полинейропатии, параплегии, люмбоишиалгии). У 43 был выявлен COVID-19, а 40 были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа). Также обследованы 44 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и 278нм/E204нм [3]. Кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe<sup>2+</sup> [4]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

Содержание неокисленных форм липидов, имеющих максимум поглощения при 204 нм, не различалось в обследованных группах. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных неврологическими заболеваниями вне зависимости от инфицированием SARS-Cov2, было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей в 1,7-2 раза. Гидроперекиси липидов в группах больных были увеличены более чем в 2,5 раза. В то же время, не выявлено достоверных различий между неврологическими больными с COVID-19 и без него (табл. 1).

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Таблица 1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,586± 0,046	0,030± 0,035	0,057± 0,0076	0,013 ±0,002	0,0212± 0,0025	5,69± 0,665	27,5± 1,73
Контроль (n=40)	2	0,583± 0,034 P <sub>2,1</sub> = 0,243	0,063± 0,0071 P <sub>2,1</sub> < 0,001	0,109± 0,0087 P <sub>2,1</sub> < 0,001	0,023± 0,0025 P <sub>2,1</sub> < 0,001	0,044± 0,0036 P <sub>2,1</sub> < 0,001	12,0± 1,36 P <sub>2,1</sub> < 0,001	74,8± 10,4 P <sub>2,1</sub> < 0,001
COVID-19 (n=43)	3	0,542± 0,0026 P <sub>3,1</sub> = 0,585 P <sub>3,2</sub> = 0,262	0,053± 0,006 P <sub>3,1</sub> = 0,002 P <sub>3,2</sub> = 0,281	0,099± 0,0078 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> = 0,441	0,020± 0,0021 P <sub>3,1</sub> = 0,006 P <sub>3,2</sub> = 0,350	0,039± 0,0032 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> = 0,607	10,1± 1,71 P <sub>3,1</sub> =0,002 P <sub>3,2</sub> =0,281	70,7± 3,54 P <sub>3,1</sub> <0,001 P <sub>3,2</sub> =0,705

При исследовании содержания интерлейкинов в крови в обследованных группах установлено достоверное резкое увеличение провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 в крови больных неврологическими заболеваниями по отношению к здоровым людям (табл. 2).

Таблица 2

Содержание интерлейкинов в плазме крови в обследованных группах (пг/мл)

Группы	№ п/п	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
Здоровые люди (n=44)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16
Контроль (n=15)	2	18,6±5,7 P <sub>2,1</sub> =0,014	24,9±5,12 P <sub>2,1</sub> =0,0012	16,1±2,7 P <sub>2,1</sub> <0,001	445±102 P <sub>2,1</sub> =0,0025
COVID-19 (n=17)	3	66,7±14,7 P <sub>3,1</sub> =0,0013 P <sub>3,2</sub> =0,014	20,7±0,97 P <sub>3,1</sub> <0,001 P <sub>3,2</sub> =0,428	8,90±1,41 P <sub>3,1</sub> =0,0067 P <sub>3,2</sub> =0,030	357±57 P <sub>3,1</sub> =0,0033 P <sub>3,2</sub> =0,228

Особенно резко было увеличено содержание ИЛ-6 - с 2,36±0,33 пг/мл в группе здоровых людей до 18,6±5,7 пг/мл у SARS-Cov2 негативных неврологических больных (в 8 раз) и до 66,7±14,7 пг/мл у SARS-Cov2 позитивных больных (в 28 раз). Достоверные различия в содержании интерлейкинов также установлены между двумя группами неврологических больных. В частности, у больных с COVID-19 содержание провоспалительного ИЛ-6 было выше в 3,6 раза, а противовоспалительного ИЛ-10 ниже в 1,8 раза при сравнении с SARS-Cov2 негативными неврологическими больными.

Содержание окисленных форм липидов и интерлейкинов в крови больных зависело от нозологической формы заболевания и было выше у больных с ишемическим инсультом в сравнении с прочими неврологическими заболеваниями. В частности, в группе SARS-Cov2+ у больных с инсультом оно составило 86,0±5,05 нмоль/мл, а при прочих неврологических заболеваниях 68,3±4,87 нмоль/мл. В группе SARS-Cov2 величины составили 81,4±10,4 нмоль/мл и 69,8±10,1 нмоль/мл, соответственно.

Среди обследованных больных были двое с сепсисом с очень высокими величинами определяемых показателей. У одного из них содержание диеновых конъюгатов достигало 46 нмоль/мл, гидроперекисей липидов 409 нмоль/мл, ИЛ-6 50,4 пг/мл, а ИЛ-18 887 пг/мл.



**Выводы.** У больных неврологическими заболеваниями содержание в крови окисленных липидов провоспалительных интерлейкинов увеличено по отношению к здоровым людям. Содержание окисленных форм липидов практически не изменяется при присоединении COVID-19, провоспалительного ИЛ-6 достоверно возрастает, а противовоспалительного ИЛ-10 снижается. У больных с ишемическим инсультом содержание в крови окислительно модифицированных липидов выше, чем при прочих неврологических заболеваниях.

Литература

1. Кулес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. - 2020. - Т. 26. - №4. - С. 244–247.
2. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Can J Neurol Sci. – 2021. – № 48 (1). – P.66-76.
3. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways. // Der Pharma Chemica. – 2015. – № 7 (11). – С.186-192.
4. Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – N 4. – С.73-77.

УДК: 616.317-002

Бубеев С.Ч., Санжимитапова Ц.В.,  
Ульзутуева Ц.Э., Дедюхин И.И., Дашибалбарова А.А.  
**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКОГО  
И АТОПИЧЕСКОГО ХЕЙЛИТА**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** В данной статье рассмотрен этиопатогенез метеорологического и атопического хейлита, которые являются доминирующими в структуре поражений красной каймы губ. На основе анализа и обобщения данных научных источников были проанализированы этиология, патогенетические механизмы развития заболеваний. Показано, что хейлиты являются мультифакторными нозологическими формами и имеют несколько основных звеньев патогенеза.

**Ключевые слова:** метеорологический хейлит, этиопатогенез, атопический хейлит

Bubeev S.Ch., Sanzhimitapova Ts.V.,  
Ulzutueva Ts.E., Dedyukhin I.I., Dashibalbarova A.A.  
**MODERN THEORIES OF ETIOPATHOGENESIS OF METEOROLOGICAL  
AND ATOPIC CHEILITIS**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** This article discusses the etiopathogenesis of meteorological and atopic cheilitis, which are dominant in the structure of lesions of the red border of the lips. Based on the analysis and generalization of data from scientific sources, the etiology and pathogenetic mechanisms of disease development were analyzed. It is shown that cheilitis are multifactorial nosological forms and have several main links of pathogenesis.

**Key words:** meteorological cheilitis, etiopathogenesis, atopic cheilitis

**Актуальность.** Метеорологический хейлит является хроническим воспалительным заболеванием красной каймы губ, при котором триггером служат метеорологические факторы. Особую роль в механизме развития хейлита имеет их длительность воздействия на красную кайму губ. Актуальность проблемы атопического хейлита связана с его высокой распространенностью среди населения, так как поражается до 20-30% детей и 2-10% взрослых [1, 2]. Данная нозология представляет собой сложное генетическое заболевание с влиянием разнообразных факторов. В основе патогенеза лежит дефект эпидермального барьера, а также связанное с ним нарушение иммунной регуляции [3, 4]. Заболевание отличается продолжительным рецидивирующим течением, ранним началом, быстрым переходом острой в хроническую форму, учащением за последние годы тяжелых вариантов течения заболевания, длительно не поддающихся к традиционному лечению [5]. Это негативно отражается на физическом и психоэмоциональном состоянии пациентов, ухудшает качество жизни, способствует развитию психосоматических нарушений [6].

**Цель исследования** заключалась в изучении основных триггеров и механизмов развития метеорологического и атопического хейлита на основании данных современной литературы.

**Методы исследования.** Теоретической основой исследования стали статьи отечественных и зарубежных авторов, посвященные рассмотрению особенностей этиологии и патогенеза метеорологического и атопического хейлита.

**Результаты.** Метеорологический хейлит – это воспалительное заболевание мультифакторной этиологии. Триггерами являются высокая влажность воздуха, запыленность, температурный контраст при смене сезонов года, повышенная инсоляция и задымленность, что приводит к ухудшению состояния и появлению длительно незаживающих трещин, подверженных риску вторичного инфицирования. Болезнь носит хронический характер, в зависимости от метеорологических условий может наблюдаться чередование фазы обострения и ремиссии. Данная разновидность хейлита редко озлокачивается, однако на ее фоне повышается вероятность развития предраковых заболеваний красной каймы губ. В зоне повреждения макрофаги осуществляют первоначальную защитную реакцию на ранней стадии ответа на инфекцию, до вступления в действие специфических механизмов иммунитета, зависящих от Т-лимфоцитов и В-клеток. По данным литературы, происходит уменьшения синтеза секреторного IgA и происходит альтерация - первая стадия воспаления, за счет метеорологических факторов, при этом активируются провоспалительные цитокины. Длительное воздействие метеорологических факторов на красную кайму губ провоцирует чрезмерному синтезу провоспалительных цитокинов, что может привести к хроническому воспалению.

Атопический хейлит является клиническим симптомом атопического дерматита [7]. Наследственная предрасположенность к атопическому хейлиту провоцируется целым рядом неблагоприятных факторов внешней среды, количество которых постоянно увеличивается. Среди экзогенных факторов развития хейлита выделяют аллергенные факторы: пищевые, бытовые, пыльцевые, эпидермальные, грибковые, бактериальные, вирусные, вакцинальные и лекарственные препараты. А также неаллергенные факторы (психоэмоциональные нагрузки, изменения метеоситуации, курение, консерванты, пищевые добавки, поллютанты, ксенобиотики). Эндогенные факторы (дисфункции центральной и вегетативной нервной системы, заболевания эндокринной системы, иммунные нарушения, очаги хронических инфекций и т.д.) способствуют снижению порога для проявления действия полигенной системы [8].

Патогенез атопического хейлита является мультифакторным при ведущей роли иммунных нарушений [9]. В настоящее время все больше уделяется внимание роли белка филаггрина в развитии нарушений барьерных свойств кожи.

В звене патогенеза повышенной проницаемости эпителиального барьера играют немаловажную роль протеазы и ингибиторы протеаз. При атопическом хейлите наблюдается повышения уровня протеаз калликреин 5 и 7 и дефицита лимфоэпителиального ингибитора трипсина, что в свою очередь приводит к деградации корнеодесмосомного компонента десмоглеин-1, вызывая гиперкератоз эпителия.

Вследствие дисфункции эпидермального барьера при атопическом хейлите происходит проникновение раздражителей, аллергенов и микроорганизмов, которые вызывают иммунные реакции. При непосредственном воздействии этиологически значимого аллергена на кожу больного происходит активация антигенпрезентирующих клеток — клеток Лангерганса, инфильтрирующих эпидермис, которые несут на своей поверхности IgE-антитела [10, 11]. Активированные клетки Лангерганса мигрируют в лимфатические узлы, где, в свою очередь, активируют Th2-лимфоциты. В острую стадию преобладают цитокины, такие как IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и аллерген-специфического IgE, активацией эозинофилов и тучных клеток. Но затем наблюдается переход в хроническую стадию, который характеризуется миграцией Th1-, Th17- и Th22-лимфоцитов. Цитокины, полученные из кератиноцитов, включая IL-1, тимусный стромальный лимфопоэтин, IL-25 и IL-33, способствуют Th2-зависимому иммунному ответу.

Кроме того, экскориации приводят к повреждению кератиноцитов, тучных клеток и IgE-несущих макрофагов, вследствие чего происходит высвобождение IL-1, TNF-alpha, PAF, лейкотриенов и других медиаторов, поддерживающих кожный зуд и воспаление. Дефицит белка филагрина также повышает восприимчивость кератиноцитов к цитотоксичности, вызванной  $\alpha$ -токсином *S. aureus*. Изменения в микрофлоре кожи, связанные с использованием очищающих средств и местных антимикробных или иммунокорректирующих средств, могут оказывать влияние на барьерную функцию кожи [12, 13, 14, 15].

**Выводы.** На основании данных современной литературы метеорологической и атопический хейлит развиваются в результате длительного воздействия различных триггерных факторов, в том числе окружающей среды. Патогенез при этом обусловлен дисфункцией эпидермального барьера, способствующего проникновению антигенов, которые вызывают иммунные реакции, включающие высвобождение провоспалительных цитокинов и аллерген-специфического IgE. Возрастающая распространенность атопического дерматита среди населения представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире.

#### **Литература:**

1. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, А.С. Котенко. – DOI 10.15789/1563-0625-ТСО-2471 // Медицинская иммунология. – 2022. – № 3 (24). – С. 597–604.
2. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.15789/1563-0625-DOT-2461 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 401–406.
3. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, Л.Ф. Шолохов. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.2.11 // Acta biomedica scientifica – 2022. – № 2. – С. 99–104.
4. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/КМЖ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.
5. Кибалина И.В. Выявленные субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Научные исследования молодых ученых : сборник статей XX Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза :

- Наука и Просвещение, 2022. – С. 101–103. – ISBN 978-5-00173-469-7.
6. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Актуальные вопросы современной науки и образования : сборник статей XXII Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 229–231. – ISBN 78-5-00173-471-0.
  7. Activation of donor lymphocyte subpopulations with IgG-class autoantibodies to elastin in patients with atopic dermatitis / I.V. Kibalina, E.V. Fefelova, N.N. Thybikov, M.A. Chikicheva. – DOI 10.34660/INF.2022.22.67.246 // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : proceedings of the International Conference, Beijing, PRC, September 6, 2022. – Beijing : Scientific publishing house Infinity, 2022. – С. 81–85. – ISBN 978-5-905695-82-7.
  8. Кибалина И.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы в патогенезе атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Наука в современном мире: результаты исследований и открытий : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.к. Анапа, 08 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 51–55. – ISBN 978-5-95283-949-6.
  9. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у подростков с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Информация как двигатель научного прогресса : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Таганрог, 4 сентября 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 8–12. – ISBN 978-5-907491-19-9.
  10. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31116 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 5. – С. 81. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31116> (дата обращения: 06.10.2021).
  11. Кибалина И.В. Содержание некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_77 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 4. – С. 77–87. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).
  12. Кибалина И.В. Изменение сывороточной концентрации хемокина RANTES/CCL5 в зависимости от стадии течения атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31182 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 6. – С. 117. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31182> (дата обращения: 13.11.2021).
  13. Кибалина И.В. Исследование концентрации Толл-подобных рецепторов в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием, 3 ноября 2021 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 50–53.
  14. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-51-55 // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 73, № 1. – С. 51–55.
  15. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у взрослых с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Наука. Технологии. Инновации : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Стерлитамак, 29 августа 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 19–22. – ISBN 978-5-907491-16-8

УДК: 616-092.18

Бурдиенко Т.О.

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ВКЛАД МОНОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ АГРЕГАТОВ В ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЮ, ВОСПАЛЕНИЕ И ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Обзор литературы о роли тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (PMC) в зарубежной литературе, связан с тем, что тромбоциты образуют множество агрегатов с различными видами лейкоцитов при множестве заболеваний и при COVID-19, в частности. Большое количество исследований доказывает вклад этих агрегатов в патогенез заболеваний, целью данной статьи является обобщение данных о вкладе PMC в патогенез COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, моноциты, тромбоциты, тромбовоспаление

Burdienco T.O.

**LITERATURE REVIEW: THE CONTRIBUTION OF MONOCYTE-PLATELE AGGREGATES ARE IN HYPERCOAGULATION, INFLAMMATORY, AND SEVERITY TO COVID-19 DISEASE**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract:** Literature review on the role of platelet-monocyte aggregates (PMC) in foreign literature is due to the fact that platelets form many aggregates with different types of leukocytes in many diseases and in COVID-19 in particular. A large number of studies prove the contribution of these aggregates to the pathogenesis of diseases, the purpose of this article is to summarize the data on the contribution of PMC to the pathogenesis of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, monocytes, platelets, thromboinflammation.

**Актуальность проблемы исследования:** Пандемия новой коронавирусной инфекции, охватившая очень быстро население всех стран, сопровождалась гиперкоагуляцией и воспалением, что вызывает большой интерес. COVID-19 — это в первую очередь инфекция дыхательных путей, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), бета-коронавирусом с одно цепочечной РНК в оболочке [1]. В то время как 80% инфекций приводят к бессимптомному или легкому заболеванию с симптомами простуды, включая сухой кашель, головную боль, потерю вкуса, одышку, утомляемость и лихорадку, которые сдерживаются эффективным иммунным ответом[3], у 15% пациентов развивается тяжелое заболевание, требующее интенсивной терапии и кислородной поддержки, а у 5% развивается критическое заболевание с опасной для жизни пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и септическим шоком, часто заканчивающимся полиорганной дисфункцией и смертью[2]. Моноциты представляют собой циркулирующие в крови фагоцитирующие врожденные иммунные клетки, классически разделенные на три подгруппы на основе их соответствующей экспрессии CD14 и CD16 [классические (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>-</sup>), неклассические (CD14dim, CD16<sup>+</sup>) и промежуточные (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) [7]. При патологических состояниях, в том числе при вирусных инфекциях, моноциты, активированные и рекрутированные медиаторами воспаления, инфильтрируют пораженные ткани и приобретают фенотипы воспалительных макрофагов и DC-подобных фенотипов для выполнения своих эффекторных функций про- и противовоспалительной активности, антигенпрезентации и ремоделирования тканей [4]. Тромбоциты — кровяные пластинки, образующиеся из мегакариоцитов. Функция тромбоцитов традиционно определяется влиянием на гемостаз и тромбоз. В последние годы концепция функции тромбоцитов расширилась благодаря открытию доказательств, подтверждающих роль тромбоцитов как

крошечных, но универсальных (и могущественных) участников целого ряда биологических процессов, включая иммунные реакции [9].

Официального консенсуса относительно того, как называть взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами, не существует, и в некоторых исследованиях оно упоминается как «тромбоцитарно-моноцитарный комплекс». Многие обзорные статьи включают обсуждение взаимодействия между тромбоцитами и моноцитами как часть более широкого взаимодействия между тромбоцитами и иммунными клетками, но лишь немногие статьи уделяют внимание агрегатам тромбоцитов-моноцитов как функциональным единицам.

**Цель исследования:** обобщить имеющиеся данные о вкладе моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов в патогенез COVID-19.

**Методы исследования:** при проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, и оригинальных зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН.

**Полученные результаты.** Механизмы, лежащие в основе активации тромбоцитов при тяжелом течении COVID-19, еще полностью не изучены. Литературные данные показывают, что циркулирующие факторы, присутствующие в плазме пациентов с тяжелым течением COVID-19, активируют тромбоциты *ex vivo*. Эти циркулирующие факторы могут включать повышенную генерацию тромбина, передачу сигналов цитокинов, активацию комплемента и/или прокоагулянтные антитела [11].

Повышенная активация тромбоцитов и образование тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов наблюдались у пациентов с тяжелым течением COVID-19, но не у пациентов с легким самокупирующимся синдромом COVID-19. Эухенио Д. Хотц с соавторами показали, что агрегация с активированными тромбоцитами оказывает большое влияние на экспрессию тканевого фактора (TF) моноцитами у больных COVID-19, который является главным триггером внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза. В их когорте пациентов с тяжелой формой COVID-19 экспрессия TF не повышалась в тромбоцитах, что позволило авторам предположить более высокую экспрессию TF в агрегатах тромбоцитов-моноцитов, полученных из активированных моноцитов. В качестве принципиального доказательства взаимодействия тромбоцитов и моноцитов *ex vivo*, они подтвердили способность тромбоцитов пациентов с COVID-19 индуцировать экспрессию моноцитарного TF [5].

Тромбоциты индуцируют экспрессию TF в моноцитах посредством передачи сигналов CD62P и интегрин  $\alpha_{IIb} / \beta_3$ . Экспрессия моноцитарного TF была связана с гиперкоагуляцией (D-димер и фибриноген), необходимостью искусственной вентиляции легких и смертностью [5].

Высокий титр моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов ассоциируется с тяжестью заболевания и маркерами воспаления (CRP и IL-6) [8].

Ганзано с коллегами сообщает о повышенной экспрессии TF в тромбоцитах и тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатах. Плазма пациентов с COVID-19 индуцирует аналогичный фенотип в контрольной крови, что предотвращается аспирином, ингибиторами P2Y<sub>12</sub> или блокировкой IL-6R [1].

Тромбоциты образуют агрегаты, особенно с CD16<sup>+</sup> воспалительными моноцитами. Взаимодействия тромбоцитов и моноцитов реципрокно активируют моноциты и тромбоциты, индуцируя секрецию медиаторов воспаления. Адгезия тромбоцитов является первичным сигнальным механизмом, индуцирующим секрецию медиатора и экспрессию TF, тогда как активность TF усиливает воспаление, индуцируя TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  посредством передачи сигналов PAR1 и 2 [6].

**Заключение.** Активированные при COVID-19 тромбоциты вступают в взаимосвязи с моноцитами, вызывая у последних повышенную экспрессию TF. Для этого они используют CD62P и интегрин  $\alpha_{IIb} / \beta_3$ . Высокая экспрессия TF моноцитами коррелирует с необходимостью искусственной вентиляции легких и смертью, за счет гиперкоагуляции, а так

же с тяжестью заболевания и маркерами воспаления. Тромбоциты особенно активно взаимодействуют с неклассическими и промежуточными моноцитами.

**Литература:**

1. Canzano P, Brambilla M, Porro B, Cosentino N, Tortorici E, Vicini S, Poggio P, Cascella A, Pengo MF, Veglia F, Fiorelli S, Bonomi A, Cavalca V, Trabattoni D, Andreini D, Omodeo Salè E, Parati G, Tremoli E, Camera M. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic Transl Sci.* 2021 Mar;6(3):202-218. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.009. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33649738; PMCID: PMC7904280.
2. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin YF, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Li L, Shu Y, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):656-665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283155; PMCID: PMC7151416.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
4. Williams M, Mildner A, Yona S. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity.* 2018 Oct 16;49(4):595-613. doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.005. PMID: 30332628.
5. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, Righy C, Franco S, Souza TML, Kurtz P, Bozza FA, Bozza PT. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252. PMID: 32678428; PMCID: PMC7483437.
6. Hottz ED, Martins-Gonçalves R, Palhinha L, Azevedo-Quintanilha IG, de Campos MM, Sacramento CQ, Temerozo JR, Soares VC, Dias SSG, Teixeira L, Castro Í, Righy C, Souza TML, Kurtz P, Andrade BB, Nakaya HI, Monteiro RQ, Bozza FA, Bozza PT. Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. *Blood Adv.* 2022 Sep 13;6(17):5085-5099. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006680. PMID: 35420680; PMCID: PMC9015715
7. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019 Aug 30;10:2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035. PMID: 31543877; PMCID: PMC6728754.
8. Le Joncour A, Biard L, Vautier M, Bugaut H, Mekinian A, Maalouf G, Vieira M, Marcelin AG, Rosenzweig M, Klatzmann D, Corvol JC, Paccoud O, Carillion A, Salem JE, Cacoub P, Boulaftali Y, Saadoun D. Neutrophil-Platelet and Monocyte-Platelet Aggregates in COVID-19 Patients. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1733-1735. doi: 10.1055/s-0040-1718732. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124027; PMCID: PMC7869059.
9. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, McIntyre TM, Moore KL, Morrissey JH, Prescott SM, Zimmerman GA. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest.* 1996 Mar 15;97(6):1525-34. doi: 10.1172/JCI118575. PMID: 8617886; PMCID: PMC507213.
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):265-269. doi:

10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: Nature. 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.

11. Yatim N, Boussier J, Chocron R, Hadjadj J, Philippe A, Gendron N, Barnabei L, Charbit B, Szwebel TA, Carlier N, Pène F, Azoulay C, Khider L, Mirault T, Diehl JL, Guerin CL, Rieux-Laucat F, Duffy D, Kernéis S, Smadja DM, Terrier B. Platelet activation in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Jul 17;11(1):113. doi: 10.1186/s13613-021-00899-1. PMID: 34273008; PMCID: PMC8286043.

УДК 616 – 002.2

Виткина Т.И., Лобова Т.Г.

**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ  
ДОБРОВОЛЬЦЕВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия*

**Резюме.** Проявления постковидного синдрома обуславливают необходимость изучать особенности изменений лабораторных параметров у лиц с принесённой коронавирусной инфекцией. Повышение содержания активных форм лейкоцитов, моноцитов свидетельствует о стимуляции клеточного иммунитета. Увеличение количества тромбоцитов отражает нарушение функции гемостаза в сторону тромбообразования. Возрастание скорости оседания эритроцитов и уровня ферритина обусловлено каскадом неспецифических провоспалительных реакций. Снижение гемоглобина указывает на присутствие гипоксии в тканях организма.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, гематологические параметры, постковидный синдром.

Vitkina T.I., Lobova T.G.

**DYNAMICS OF PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS IN HEALTHY  
VOLUNTEERS WHO UNDERWENT COVID-19**

*Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" – Research Institute of Medical Climatology and Restorative Treatment, Vladivostok, Russia*

**Abstract.** The manifestations of the post-covid syndrome necessitate the study of the features of changes in laboratory parameters in persons with brought coronavirus infection. An increase in the content of active forms of leukocytes, monocytes indicates the stimulation of cellular immunity. An increase in the number of platelets reflects a violation of the function of hemostasis in the direction of thrombus formation. The increase in erythrocyte sedimentation rate and ferritin level is due to a cascade of nonspecific pro-inflammatory reactions. A decrease in hemoglobin indicates the presence of hypoxia in the tissues of the body.

**Keywords:** coronavirus infection, hematological parameters, postcovid syndrome.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. классифицировала COVID-19 как пандемию [2]. Известно, что COVID-19 в основном протекает в легкой и средней степени тяжести, однако большинство людей, перенесших заболевание, отмечают медленный темп восстановления [4]. Спустя год после начала пандемии было установлено, что вирус опасен отдаленными последствиями для организма с формированием “пост-ковид” синдрома. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)



**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

в своих рекомендациях 30 октября 2020 года впервые описал постковидный синдром – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся >12 недель, и не являются результатом другого диагноза [5].

**Цель исследования:** установить особенности изменений гематологических параметров у здоровых лиц через 3 месяца после принесённой короновирусной инфекции.

**Материал и методы.** В исследованиях участвовало 55 здоровых лиц: 20 – не болевших COVID-19, 35 – перенесших COVID-19 лёгкой степени тяжести. На каждого пациента получено добровольное информированное согласие. Все пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст здоровых лиц в первой группе составил 43,8±5 лет, во второй группе- 43,2±2,6 лет. Диагностику COVID-19 проводили на основании данных анамнеза и лабораторной диагностики определения антигена или РНК к SARS CoV-2. Содержание ферритина, С-реактивного белка (СРБ) (биохимический анализатор «Сапфир 500», Япония; тест системы Rendox FN3452, CP 7950), гематологических параметров (Nihon Kohden MEK 6010) определяли в периферической крови. Исследование проводили через 3 месяца после подтвержденной инфекции.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 10.0(Statsoft). Данные представляли в виде медианы и квартилей. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез принимался при р<0,05.

**Результаты.** В результате анализа были получены данные наиболее значимых показателей периферической крови (табл. 1)

Таблица 1

Параметры периферической крови исследуемых групп.

Параметры	Здоровые лица	Здоровые лица, перенесшие COVID 19
Нв, г/л	139 137-148	131**(p=0,003) 125-140
Эритроциты, 10 <sup>*12</sup> /л	4,62 4,4-4,9	4,33 4,0-4,5
Лейкоциты, 10 <sup>*9</sup> /л	5,5 4,3-6,4	6,0**(p=0.001) 5,5-7,4
Тромбоциты, 10 <sup>*9</sup> /л	178 140-191	225**(p=0.001) 196-259
Юные, %	1,0 1,0-1,0	1,0 1,0-1,0
Сегментоядерные, %	46,5 44,0-48,0	50,0 47,0-54,0
Эозинофилы, %	1,5 1,0-3,0	3,0*(p=0.02) 2,0-3,0
Базофилы, %	1,0 0,0-1,0	1,2 0,0-2,0
Моноциты, %	3,0 2,0-4,0	4,0 3,0-4,0
Лимфоциты, %	46,5 43,0-49,0	41,0***(p=0.00001) 35,0-44,0
Активация лимфоцитов, %	0,01 0,01-0,01	1,0**(p=0.009) 0,01-2,0
СОЭ, мм/ч	5,0 2,0-6,0	8,0***(p=0.0003) 5,0-14,0
Ферритин, мкг/л	37,2 7,1-45,0	89,0***(p=0.00005) 61,0-105,0

В группе здоровых лиц перенесших коронавирусную инфекцию наблюдается превышение в периферической крови активных форм лимфоцитов более чем на 99% по сравнению с контрольной группой, что характеризует напряженность клеточного иммунитета. Пониженное содержание гемоглобина свидетельствует о гипоксии тканей организма. Повышение скорости оседания эритроцитов на 60%, уровня ферритина на 58 %, моноцитов на 33% можно рассматривать как неспецифический показатель перенесенной инфекции, связанный с гипервоспалительным профилем. Увеличение тромбоцитов на 25% по сравнению с группой здоровых лиц, не имевших в анамнезе коронавирусной инфекции, указывает на склонность системы гемостаза к избыточному тромбообразованию.

**Выводы.** Выявленные структурно-функциональные изменения в ряде иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих защитные механизмы, демонстрируют наличие продолжающегося инфекционного процесса, активации кроветворной функции костного мозга. В присутствии повышенной концентрации ферритина возрастает активность клеток иммунной системы с цитотоксическими свойствами, ускоряется фагоцитоз, вступает в работу комплементарная система, наряду с этим, увеличивается гипоксия тканей. Нарушения в системе иммунитета после COVID-19, обеспечивают поддержание воспалительного процесса в пораженных органах с нарушением микроциркуляции, как следствие происходят метаболические изменения, которые требуют индивидуального подхода и выбора стратегии в лечении отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции у здорового населения.

#### **Литература:**

1. «Взаимосвязь врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм)/Фрейдлин И.С.//Инфекции и иммунитет. НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург 201, Т.1. =, №3, с 199-206
2. «Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал»/ Гагарина Е.Е., Мартынова Е.В. Иванов К.Я.// Ученые записки казанского университета. Серия естественные науки. Казанский федеральный университет, г. Казань, 2020, Т.162, кн.1 С.80-111.
3. Обзор лучших практик по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российская программа технической помощи странам Восточной Европы и Центральной Азии в противодействии ВИЧ/СПИДу и другим инфекционным заболеваниям. Апрель 2021.
4. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. 31 марта 2022. (Электронный ресурс.) URL: [https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022-03-31\\_coronavirus\\_government\\_report.pdf](https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022-03-31_coronavirus_government_report.pdf). (дата обращения: 31.03.2022).
5. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.

**УДК: 616 – 092.4 – 002.193.**

Власова А.Н., Витковский Ю.А.

### **РОЛЬ А-ДЕФЕНЗИНОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучался уровень антимикробных пептидов,  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у детей с острым бронхитом. У детей с частыми эпизодами обструкции острого бронхита, отмечалось низкое содержание  $\alpha$ -дефензинов 1-3, в то время как у детей с острым бронхитом без обструкции и с редкими эпизодами обструкции концентрация пептидов была в пределах нормальных значений.

**Ключевые слова:** острый бронхит, обструктивный синдром,  $\alpha$ -дефензины 1-3, дети.

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A.

**THE ROLE OF  $\alpha$ -DEFENSINS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS WITH OBSTRUCTION SYNDROME IN CHILDREN**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The level of antimicrobial peptides,  $\alpha$ -defensins 1-3 was studied in children with acute bronchitis. In children with frequent episodes of obstruction of acute bronchitis, there was a low content of  $\alpha$ -defensins 1-3, while in children with acute bronchitis without obstruction and with rare episodes of obstruction, the concentration of peptides was within the normal range.

**Key words:** acute bronchitis, obstructive syndrome,  $\alpha$ -defensins 1-3, children.

**Актуальность.** Заболевания органов дыхания, по данным статистики, составляют около 73% от общего числа заболеваний [1,2]. Актуальной проблемой педиатрии в настоящее время являются острые респираторные инфекции. Вирусная инфекция встречается в детском возрасте в 65-90% случаев и может вызывать такие заболевания, как острый бронхит. Частая вирусная нагрузка на детский организм может провоцировать развитие обструкции при остром бронхите [2, 3, 4, 5].

Бронхообструкция это внезапный спазм бронхов как мелкого, так и среднего калибра, сопровождающийся отеком слизистой оболочки и развитием воспаления с участием иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и катионных пептидов.

В последние годы активно изучается участие дефензинов в различных патологических процессах, связанных с развитием воспаления в дыхательной системе при таких заболеваниях, как пневмония, острый бронхит, бронхиальная астма. [6, 7]. От концентрации дефензинов зависит тяжесть течения острых респираторных инфекций, вызванных вирусом гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом и другими. Дефензины участвуют в купировании воспалительного процесса при развитии острых респираторных вирусных инфекциях, снижая активность вирусных агентов [6, 7].

**Целью исследования** явилась оценка статуса  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у детей с острым бронхитом.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 227 детей в возрасте  $5,0 \pm 2,0$  лет (от 3 до 8 лет), из них 147 детей вошли в группу с острым бронхитом, из них девочек – 69, мальчиков – 78. Данные дети были разделены на 2 группы:

1. Дети с острым бронхитом без обструктивного синдрома – 34 ребенка,
2. Дети с острым бронхитом с синдромом обструкции – 113 детей подгруппа  
А) - с редкими обструкциями (1-2 раза в год) – 53 ребенка подгруппа  
Б) - с частыми обструкциями (3-4 раза в год) – 60 детей.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, согласно требованиям Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964, 2013г.), а также Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Критериями включения в группу детей с острым бронхитом явилось желание родителей участвовать в исследовании, наличие подтвержденного заболевания у ребенка.

Критериями исключения из исследования явились хронические заболевания детей.

Контрольную группу составили 80 относительно здоровых детей, имеющие 2 группу здоровья. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем детям осуществляли забор периферической крови, измерение уровня  $\alpha$ -дефензинов 1-3 проводили методом твердофазного ИФА.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica for Windows (версия 10.0). Проведён анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25 – 75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий

U-Манна-Уитни (pM-U), для двух связанных выборок использовался критерий Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

**Полученные результаты.** Установлено, что у детей с острым бронхитом с частыми эпизодами обструкции снижалась концентрация  $\alpha$ -дефенинов 1-3 до 72,8 пг/мл, что ниже уровня данного показателя в 2,4 раза по сравнению со здоровыми (p=0,002) (таблица 1). Однако содержание данного катионного пептида в группах детей острого бронхита без синдрома обструкции определялось на уровне здоровых детей, составив 143 пг/мл. У детей с редкими эпизодами обструкции острого бронхита зарегистрировано незначительное повышение уровня  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в 0,8 раза по сравнению с группой контроля, составив 203,4 пг/мл, соответственно.

Таблица 1

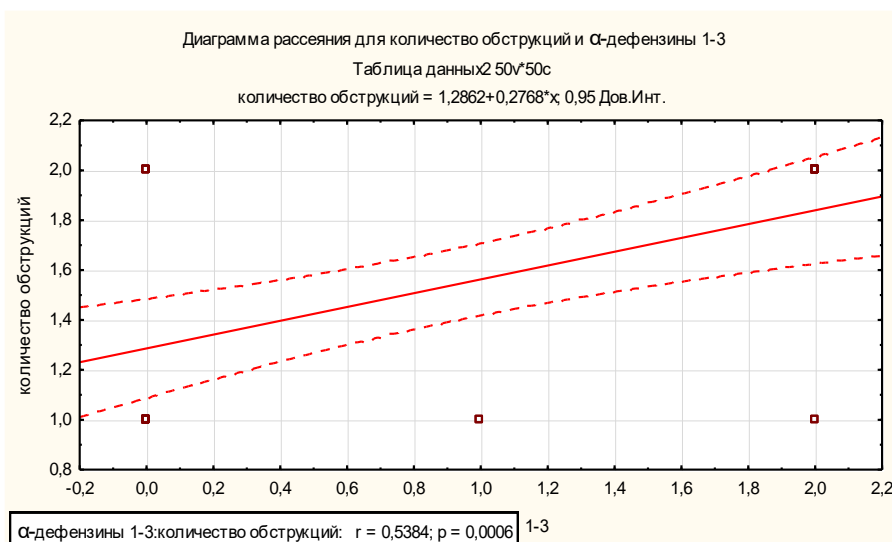
Содержание  $\alpha$ -дефенинов 1-3 у детей с острым бронхитом  
Me $\pm$ SD (25-75 перцентили), пг/мл

Показатель	1 группа острый простой бронхит, n=34	2 группа острый бронхит с синдромом обструкции, n=113		Контроль ная группа, n=80	p*
		Редкие эпизоды обструкции, n=53	Частые эпизоды обструкции, n=60		
$\alpha$ -дефенины 1-3	143 (117 - 466)	203,4 (13,0 - 454)	72,8 (7,8-256,0)	175 (113 - 821)	p <sub>2-5</sub> = 0,06 p <sub>3-5</sub> = 0,09 p <sub>4-5</sub> = 0,002

\*p – различия между группами (критерий U-Уитни-Манна)

С целью выявления взаимосвязей между уровнем  $\alpha$ -дефенинов 1-3 и частотой обструкции при остром бронхите, проведен корреляционный анализ.

Нами отмечена средней силы корреляционная связь между количеством обструкций за год и уровнем  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в сыворотке крови (r=0,5; p=0,006), рисунок 1.



**Рис. 1.** Корреляция между частотой обструкции и уровнем  $\alpha$ -дефенинов 1-3

Таким образом, снижение концентрации  $\alpha$ -дефенинов 1-3 в организме предрасполагает к нарушению неспецифической иммунной защите у детей больных острым бронхитом с рецидивирующим синдромом обструкции и развитию у данной группы детей рецидивирующих респираторных инфекций с вовлечением аллергического компонента.

Известно, что продукция дефензинов в сыворотке крови повышается при развитии как острых, так и хронических заболеваний дыхательной системы [7]. Однако средняя концентрация дефензинов у детей с обструктивным синдромом при остром бронхите оказалась ниже по сравнению с содержанием данного параметра в контрольной и двух первых групп. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы в критической ситуации.

**Вывод.** Уровень продукции дефензинов предопределяет течение обструктивного процесса при остром бронхите за счет влияния на вирулентный потенциал возбудителей и модуляции иммунного ответа.

Со снижением  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в сыворотке крови количество эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом возрастает.

#### **Литература:**

1. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика / под ред. Н.А.Геппе. М.: МедКом-Про. – 2019. – 78 с. ISBN: 978-5-9500978-4-3.
2. Гаймоленко И.Н., Петрова А.И., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста // Забайкальский медицинский вестник. – 2018., Вып.2. – С.77–82.
3. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики // Трудный пациент. – 2017. – Т.15, №1-2. – С.43–52.
4. Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л., Андреева Е.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – Вып.2. – С.12–17.
5. Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M., Merkus P.J., Boehmer A.L.M., Kluytmans J.A.J.W., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W.H., Vaessen-Verberne A.A. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol.54, №9. – P.1439–1446. – doi: 10.1002/ppul.24411.
6. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс / А.Е. Абатуров // Теоретична медицина. – 2012. – №3 (38). – С. 116 -122.
7. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей / А.С. Будихина // Иммунология. – 2017. – № 38(4). – С. 234-238.

**УДК 616.151.5:616.31 – 085**

Гайдукова Т.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А.

#### **МЕХАНИЗМЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ COVID-19**

*ФГБОУ ВО Читинская Государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** За последние два года ученые из разных стран провели тысячи исследований, посвященных развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции. Целью статьи являлось изучение механизмов тромбообразования при COVID-19 по данным современных литературных источников. В статье отражены основные патогенетические механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии, роль эндотелиальной дисфункции и иммунных нарушений в патогенезе тромбообразования и поражения сердечно-сосудистой системы у больных COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, коагулопатия, тромботические осложнения.

Gaidukova T.V., Shapovalov K.G., Lukyanov S.A.  
**MECHANISMS OF THROMBO FORMATION IN COVID-19**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** Over the past two years, scientists from different countries have conducted thousands of studies on the development of thrombosis and thromboembolic complications in coronavirus infection. The purpose of the article was to study the mechanisms of thrombosis in COVID-19 according to modern literature sources. The article reflects the main pathogenetic mechanisms of the development of COVID-19 associated coagulopathy, the role of endothelial dysfunction and immune disorders in the pathogenesis of thrombosis and damage to the cardiovascular system in patients with COVID-19.

**Key words:** COVID-19, coagulopathy, thrombotic complications.

SARS-CoV2 представляет собой коронавирус с одноцепочечной РНК, принадлежащий к семейству Coronaviridae, род бета-коронавирус, который проникает в клетки человека путем связывания «шип-белка» (S-белок) с рецептором АПФ2, действующим как основной рецептор SARS-CoV-2, что приводит к подавлению АПФ2 и более высокой экспрессии ангиотензина II. Ангиотензин II обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами, а также увеличивает гиперкоагуляцию за счет усиления продукции тканевого фактора (ТФ) и ингибитора активатора плазминогена [3].

АПФ2 преимущественно экспрессируется эндотелиальными клетками легких, сердца, нервной системы, кишечника, почек, кровеносных сосудов и мышц, что может объяснить полиорганную дисфункцию, развивающуюся у пациентов с COVID-19. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, поражение которых вирусом приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически проявляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома [10].

Связывание «шип-белка» с АПФ2 приводит к выработке воспалительных цитокинов, включая хемоаттрактант моноцитов белка 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-β1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-1β и ИЛ-6, которые участвуют в гиперкоагуляции. Высвободившиеся цитокины индуцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит ТФ. Он выделяется моноцитами, а также поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотелиальными клетками. Высвобождение ТФ приводит к активации внешнего пути свертывания крови. Гипервоспалительные реакции приводят к тканевым повреждениям, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активацией коагуляции [6-7, 15].

Одновременно с этим, прямое вирусное повреждение эндотелия имеет решающее значение для активации коагуляции. Поскольку эндотелий ответственен за поддержание сосудистого тонуса и гомеостаза, его повреждение на различных уровнях может вызвать системную дисфункцию кровообращения, характеризующуюся сужением сосудов, с последующей ишемией пораженных органов и нарушением микроциркуляции. Предполагается, что вирусопосредованная коагуляция происходит 4 основными способами: разрушение эндотелия, взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов, высвобождение цитокинов и высвобождение внутрисосудистого ТФ [5, 15-16].

**Целью** статьи являлось изучение механизмов тромбообразования при COVID-19 по данным современных литературных источников.

**Материалы и методы:** при проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, и оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН.

**Полученные результаты.** Течение COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови. У пациентов с COVID-19 часто повышен уровень Д-димера, высокая концентрация которого является независимым предиктором смерти. Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) полагают, что повышение уровня Д-димера в 3-4 раза у пациента с COVID-19 является самостоятельным показателем для госпитализации [13].

У пациентов с COVID-19 часто диагностируются как тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов в сосудах крупного и среднего калибра (легочных артериях и венах, коронарных артериях и полостях сердца, сосудах головного мозга, почек, печени), так и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно диагностировать довольно сложно.

Патогенетические механизмы тромбообразования при COVID-19 трактуются на настоящий момент неоднозначно. В научных исследованиях обсуждается вопрос является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса.

Китайские исследователи первые описали 3 пациентов с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1 ( $\beta$ -2-ГП1), относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипидные антитела, относящиеся IgA [2].

Позже, французскими авторами при обследовании 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 25 (45 %) обнаружен волчаночный антикоагулянт, в то время, как антитела к  $\beta$ -2-ГП1 и антикардиолипидные антитела выявлены только у 5 (10 %). Особенность волчаночного антикоагулянта при COVID-19 заключается в том, что, с одной стороны, у людей определяется увеличение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а с другой – осложнение течения заболевания тромбозами. Более того, у больных COVID-19 при наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина [14].

Активация нейтрофилов и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET – Neutrophil extracellular traps). Благодаря избыточному и неконтролируемому формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза или «иммунотромбоза», а также играют важную роль в процессах атеротромбоза и атеросклероза. Иммунотромбоз включает активное участие врожденной иммунной системы в формировании тромбоза посредством отчетливых клеточных и молекулярных взаимодействий. Важная роль в развитии иммунотромбоза отводится лейкоцитам. В частности, моноциты и нейтрофилы активируют тромбоциты и коагуляционный каскад посредством различных процессов. Также они продуцируют цитокины, которые оказывают проадгезивное и прокоагулянтное действие на эндотелиальные клетки. И наоборот, хемотаксис лейкоцитов и фагоцитарные функции координируют разрешение тромба [17].

Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток представляют собой матрицу ДНК, гистонов и различных нейтрофилов, обладающих антимикробными свойствами. Помимо обеспечения антимикробной защиты, сети играют фундаментальную роль в обеспечении каркаса для прокоагулянтных эффекторов, состоящих из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, высокомолекулярной группы box-1, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [12].

Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток также обеспечивают каталитическую платформу для протеолитической активности нейтрофильных сериновых протеаз, таких как нейтрофильная эластаза, которая разрушает и изменяет функцию антикоагулянтов, таких как тромбомодулин. Гистон H4 связывается с протромбином и генерирует тромбин путем аутоактивации. Было также показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов связываются с

фактором XII (фактор Хагемана), что приводит к его активации в FXIIa. Подтверждением нетоза при COVID-19 было обнаружение на аутопсии пациентов микроваскулярных тромбов, содержащих множество нейтрофилов с NET [9].

Реологические свойства крови обеспечиваются главным образом эритроцитами – их деформируемостью и способностью к агрегации и дезагрегации. В доступной литературе данные по изучению реологии при COVID-19 немногочисленны. В исследовании Карякина Н.Н. и соавт., 2020, показано, что вне зависимости от наличия или отсутствия острой дыхательной недостаточности, сопутствующей патологии (сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний) у всех пациентов обнаружено ухудшение деформируемости эритроцитов. Также у всех исследуемых отмечено увеличение степени и скорости агрегации эритроцитов. У большинства пациентов наблюдалось нарушение процессов дезагрегации на малых скоростях сдвига. Изменения дезагрегационной способности эритроцитов коррелировали с тяжестью пневмонии по КТ-картине. При более высоких скоростях сдвигового потока нарушение дезагрегационных свойств красных клеток крови наблюдалось у 40% пациентов. Отмечена ассоциация нарушений функциональных свойств эритроцитов с гиперфибриногенемией [1].

У пациентов с COVID-19 исследователями впервые обнаружены критические изменения деформируемости эритроцитов, нарушения их агрегации и дезагрегации, которые могут повлечь за собой снижение их пассажа через капиллярное русло, усугубить нарушения кислородотранспортной функции крови, повысить риск тромбообразования в микро- и макроциркуляторном русле

Механизмы гемореологических нарушений при COVID-19 на настоящий момент изучены недостаточно, что делает это направление достаточно перспективным в плане изучения степени их вклада в развитие тромбозов и разработки методов коррекции реологических нарушений у больных COVID-19 [1].

**Выводы.** Основные патогенетические механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии происходят за счет:

- 1) активации коагуляции SARS-CoV-2-индуцированным цитокиновым штормом. Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6), стимулируют экспрессию тканевого фактора на иммунных клетках и инициируют активацию системы свертывания.
- 2) подавления фибринолитической системы за счет уменьшения активности активатора плазминогена урокиназного типа и повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1.
- 3) активации тромбоцитов различными провоспалительными цитокинами, приводит к тому, что поврежденный эндотелий легко связывается с тромбоцитами
- 4) дисфункции клеток эндотелия, вызванной воспалением, дополнительно ускоряющим тромботическую реакцию
- 5) антифосфолипидного синдрома и нарушений реологических свойств крови.

#### **Литература:**

1. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19 / Н.Н. Карякин, О.В. Костина [и др.] // Медицинский альманах. – № 3 (64). – 2020. – С. 52-56.
2. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Shulan Zhang [et al.]. – Text (visual): unmediated // N. Engl. J. Med. – 2020. – P. 38.
3. Counterregulatory renin – angiotensin system in cardiovascular disease / M. Paz Ocaranza, J. Riquelme, L. Garc'ia [et al.]. // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 116 – 129.
4. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? G.E. Hasbani, A.T. Taher, A. Jawad [et al.]. // Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. – 2020.- vol. 13, - pp. 1-8. Issue January-December.
5. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response / Apoorva Jayarangaiah [et al.]. // Clin Appl Thromb Hemost. – 2020. – Vol. 26: 1076029620943293.



6. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. / M. Colling, Y. Kanthi. // *Vascular Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 471 – 478.
7. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. / F. Frantzeskaki, A. Armaganidis, S. Orfanos // *Respiration*. – 2017. – Vol. 93. – P. 212 – 225.
8. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. // B.Hunt et al. , 2020-March 25.
9. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans / S. Fox, A. Akmatbekov, J. Harbert [et al.]. // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8. – P. 681 – 686.
10. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2020. – Vol. 80. – P. 934.
11. Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2018. – № 23. – P. 1060–1081.
12. L.Swystun, The role of leukocytes in thrombosis / L. Swystun, P. Liaw. – Text (visual): unmediated // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P.753 – 762.
13. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. // *J Thromb Haemost*. – 2020. – № 18(5). – P. 1023-1026. – doi: 10.1111/jth.14810.
14. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. / I. Harzallah, A. Debliquis, B. Drénou. – Text (visual): unmediated // *J. Thromb. Haemost*. – 2020. – Vol. 18. – P. 2064 – 2065.
15. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов // *Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова*. – 1987. – Т. 73, № 4. – С. 498-505.
16. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммунный механизм регуляции гемостаза // *Гематология и трансфузиология*. – 1986. – Т. 31. – № 2. С. 23-28.
17. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз // *Проблемы клинической медицины*. – 2009. – № 1 (19). – С. 110-117.

УДК 616-092.6:616.728.3

Галашина Е.А., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю.  
**ЗНАЧЕНИЕ КОСТНЫХ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ И ПОЗДНИХ СТАДИЙ ПЕРВИЧНОГО  
ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА**

*НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО  
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия*

**Цель исследования.** Определить роль изменений экспрессии ВМР-2, ВМР-7 у пациентов с гонартрозом в патогенезе ранних и поздних стадий заболевания.

**Материал и методы.** Основная группа - 20 пациентов с ранними стадиями гонартроза; группа сравнения – 25 пациенты с III-IV ст. гонартроза, контрольная группа - 20 условно здоровых лиц. Концентрацию ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке крови определяли методом ИФА.

**Результаты.** У пациентов группы сравнения уровни ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке крови были выше в 1,30 и в 1,28 раз ( $p_2 < 0,05$ ), а также в 1,31 раз, 1,32 раза ( $p_3 < 0,05$ ) по сравнению с контролем и с данными пациентов основной группы.

**Ключевые слова:** первичный остеоартроз, коленный сустав, патогенез, ВМР-2, ВМР-7.

Galashina E.A., Gladkova E.V., Ulyanov V.Yu.  
**CONTRIBUTION OF BONE MORPHOGENETIC PROTEINS  
TO THE PATHOGENESIS OF EARLY AND LATE  
PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS**

*Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery,  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education  
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,  
the Russian Federation Ministry of Healthcare, Saratov, Russia*

This research had the determination of contribution changes in BMP-2 and BMP-7 expression in gonarthrosis patients to the pathogenesis of early and late stages of the disease as its objective. **Material and methods.** The main group involved 20 patients with early gonarthrosis stages, the comparison group involved 25 patients with III-IV gonarthrosis stages, and the controls were 20 apparently healthy individuals. The BMP-2, BMP-7 serum concentrations were found by ELISA. **Results.** The patients of the comparison group had their BMP-2, BMP-7 blood serum contents 1.30, 1.28 times ( $p_2 < 0.05$ ) higher, and 1.31, 1.32 times ( $p_3 < 0.05$ ) higher as compared to those in the controls and patients of the main group.

**Key words:** primary osteoarthritis, knee joint, pathogenesis, BMP-2, BMP-7.

**Актуальность.** Первичный остеоартроз крупных суставов – широко распространенная группа дегенеративно-воспалительных заболеваний, при которой в патологический процесс вовлечены все структуры сустава, такие как хрящ, связки, субхондральная кость, синовиальная оболочка, периартикулярные мышцы, суставная капсула [3]. Патогенез первичного ОА связан с метаболическими нарушениями в суставном хряще, а также с дисбалансом процессов костного ремоделирования, следствием которых является развитие воспалительно-дегенеративных процессов в суставе. Костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs) - секретируемые сигнальные молекулы, относящиеся к группе факторов роста, суперсемейства цитокина TGF- $\beta$  и играющие важную роль в регулировании роста, дифференцировки остеобластов и хондробластов, а также в процессе регуляции их последующей жизнедеятельности. Известно, что BMP-2, BMP-7 стимулируют дифференцировку остеобластов на ранней стадии формирования костной ткани [2, 4]. В литературе встречаются единичные сведения о роли костных морфогенетических белков в патогенезе первичного гонартроза [5]. До последнего времени не сформировалось достаточно четкого представления о патогенетических механизмах ремоделирования субхондральной кости на различных стадиях первичного остеоартроза, однако, участие костных морфогенетических белков в регуляции данного патологического процесса уже не вызывает никаких сомнений.

**Цель исследования.** Определить роль изменений экспрессии BMP-2, BMP-7 у пациентов с гонартрозом в патогенезе ранних и поздних стадий заболевания.

**Материал и методы исследования.** Основная группа - 20 пациентов с ранними (0 – I) стадиями первичного ОА коленного сустава (10 мужчин и 10 женщин); группа сравнения – 25 пациентов с III-IV ст. первичного гонартроза (9 женщин и 16 мужчин). Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения составил  $45,9 \pm 11,4$  лет. Критериями включения в исследование явилось добровольное согласие участников. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц без заболеваний опорно-двигательного аппарата (13 мужчин и 7 женщин) той же возрастной группы. Об особенностях ремоделирования субхондральной кости судили на основании изучения уровней маркеров ее формирования в сыворотке крови – BMP-2, BMP-7 (пг/мл). Содержания изучаемых показателей определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом многофункциональном фотометре Epoch<sup>TM</sup> (Biotek, USA). Для оценки полученных результатов

использовали версию MS Excel Attestat программного продукта Microsoft Office. Для статистической обработки вариационных рядов применяли методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Данные представлены в виде медианы (Me), 25%-х и 75%-х квартилей. Уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ , что не противоречит требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям.

**Результаты исследования.** У пациентов основной группы (0-I стадия гонартроза) отмечали статистически недостоверное снижение содержания ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке ( $p_1 > 0,05$ ) по сравнению со значениями, полученными в контрольной группе. Эти изменения, вероятно, связаны с нарушением первоначальных механизмов ремоделирования костной ткани, проявляющихся в блокировке ВМР-сигнального пути, что приводит к торможению интенсивности остеобластогенеза [1] (Табл.).

У пациентов группы сравнения (III-IV стадия гонартроза) было отмечено повышение содержания ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке крови в 1,30 и в 1,28 раз ( $p_2 < 0,05$ ) по отношению к значениям, полученным в контрольной группе, а также в 1,31 раз, 1,32 раза ( $p_3 < 0,05$ ) по сравнению с данными основной группы. Данные изменения можно связать с проявлением репаративных процессов в ответ на дегенеративные изменения в тканях суставов, о чем косвенно указывают публикации зарубежных авторов [6] (Табл. 1).

Таблица 1

Содержание ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке крови пациентов с ранними и поздними стадиями первичного остеоартроза коленного сустава

Показатель	Контроль	Основная группа	Группа сравнения
ВМР-2, пг/мл	69,28 (66,88; 76,88)	68,76 (66,32; 73,22) $p_1 > 0,05$	89,75 (87,22; 80,45) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ВМР-7, пг/мл	58,06 (56,05; 60,25)	56,35 (51,45; 59,09) $p_1 > 0,05$	74,15 (71,89; 79,65) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

*Примечание:*  $p_1$  – показатель значимости различий между основной группой и группой контроля;  $p_2$  – показатель значимости различий между группами сравнения и контроля;  $p_3$  – показатель значимости различий между группой сравнения и основной группой

**Выводы.** Изменения содержания ВМР-2, ВМР-7 в сыворотке крови у пациентов с первичным остеоартрозом коленного сустава могут отражать патогенетические механизмы формирования различных стадий патологического процесса.

#### Литература:

1. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии / Г.А. Игнатенко, Э.А. Майлян, И.Г. Немсадзе [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 133-139. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139
2. Зайцев, В.В. Костные морфогенетические белки. Общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии / В.В. Зайцев, А.С. Карягина, В.Г. Лунин // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 4. – С. 46-54.
3. Новаков, В.Б. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) / В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 112-120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
4. Павлова, Л.А. Современное представление об остеоиндуктивных механизмах регенерации костной ткани. Обзор состояния проблемы / Л.А. Павлова, Т.В. Павлова, А.В. Нестеров // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – Т. 81, № 3. – С. 5-11.

5. Bone Morphogenetic Protein Levels in Osteoarthritis / S. Bozkur, A.U. Karasu, A.S. Dincel [et al.] // Turk J Phys Med Rehab. – 2014. – (60). – P. 117-120. DOI: 10.5152/tftrd.2014.37043
6. Correlation of Bone Morphogenetic Protein-2 Levels in Serum and Synovial Fluid with Disease Severity of Knee Osteoarthritis / L. Yan, H. Ruizhi, Y. Ruofeng [et al.] // Med Sci Monit. – 2015. – (21). – P. 363-370. DOI: 10.12659/MSM.892160

УДК: 616-001.5:616-005.6:616-092

Глушенко И.А.

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучались некоторые патогенетические аспекты развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в Забайкальском крае. Обследовано 74 пациента: I группа (n=44) - пациенты с неосложненным течением переломов; II группа (n=30) - больные с развитием ВТЭО в раннем послеоперационном периоде. Группа контроля - 100 практически здоровых доноров аналогичной возрастной группы (молодой возраст по ВОЗ). Проанализированы показатели системы гемостаза, микроциркуляции, а также полиморфизмы протромботических генов. На основании полученных результатов предложена модифицированная схема патогенеза ВТЭО при переломах.

**Ключевые слова:** переломы, венозные тромбозы, патогенез, тромбофилии.

Glushchenko I.A.

**SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS IN FRACTURES OF LONG BONES**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** Some pathogenetic aspects of the development of venous thromboembolic complications (VTEC) in patients with fractures of the long bones of the lower extremities in the Trans-Baikal Territory were studied. 74 patients were examined: Group I (n=44) - patients with uncomplicated fractures; Group II (n=30) - patients with the development of VTEC in the early postoperative period. Control group - 100 practically healthy donors of the same age group (young age according to WHO). Some indicators of the hemostasis system, microcirculation, as well as polymorphisms of prothrombotic genes were analyzed. Based on the obtained results, a modified scheme of the pathogenesis of VTEC in fractures was proposed.

**Key words:** fractures, venous thrombosis, pathogenesis, thrombophilia.

Увеличение числа пациентов с переломами длинных костей в последнее время [3, 5, 9, 10] и особенности течения травматической болезни при данных повреждениях способствует росту ВТЭО даже при проведении профилактических мероприятий [8, 10, 13]. Данный факт побуждает многих авторов к всестороннему изучению *патогенетических механизмов их развития* [1, 7, 10, 15].

**Целью исследования** явилось изучение некоторых патогенетических аспектов развития ВТЭО у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в Забайкальском крае.

**Материалы и методы.** В рамках научно-исследовательской работы РК 022(03) № 01201152870 выполнено комплексное клиническое обследование 74 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей базе отделения травматологии ГУЗ «Городская

клиническая больница № 1» г. Чита. I группу составили 44 пациента в возрасте 34 [28,75; 42] лет с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). II группа - 30 больных (34 [28; 44] лет) с развитием ВТЭО в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных у 100 практически здоровых доноров аналогичной возрастной группы (34 [29; 42] лет).

В работе с переломами использовалась общепринятая классификация (Мюллер М.Е. и соавт., 1996). Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического обследования и подтвержден инструментальными методами исследования (рентгенография, ультразвуковое ангиосканирование). Лечение проводили согласно утвержденным клиническим рекомендациям.

Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Из групп исключались пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, а также лица женского пола в период менструального цикла.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови поступивших больных. Для исследования выбрана точковая мутация *FII* в позиции 20210(G>A), *FV* в позиции 1691(G>A), *FVII* в позиции 10976(G>A), *FGB* в позиции 455 (G>A), *MTHFR* в позиции 677(C>T), *MTRR* в позиции 66(G>A) и точковая мутация *PAI-1* в позиции 675(5G>4G). Амплификацию фрагмента изучаемых генов проводили в термоцикле (модель «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете [10].

Определение общего содержания аутоантител (ААТ) к иммуноглобулинам G и M (IgG, IgM) классов к тромбину осуществлялось по оригинальной методике Н.Н. Цыбикова [14]. Содержание тромбина изучалось в плазме с использованием наборов для иммуноферментного анализа (AssayMax Human Thrombin ELISA Kit, Assaypro США). Результаты выражались в нг/мл. Определение АЧТВ и МНО проводили стандартным способом [12]. Количественное определение D-димера выполняли по стандартной методике с помощью набора реагентов «D-dimer Test» фирмы Diagnostica Stado [4]. Исследование показателя ЛТА проводили по методу Ю.А. Витковского с соавт. (1999) [2]. Изучение параметров микроциркуляторного русла проводили с помощью неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [3].

Исследования проводились в 1 сутки травмы, в последующем на 2, 5 и 10 сутки после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США) [10].

**Результаты исследования.** Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю, которое выявлено для всех исследуемых генов в результате чего использована общая (тест  $\chi^2$ ,  $df=2$ ) или аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ( $\chi=[0, 1, 2]$ ,  $df=1$ ). Анализ полиморфизма гена *FII-20210(G>A)*, гена *FV-1691(G>A)* и гена *FVII-10976(G>A)* у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей и развитием ВТЭО не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов. Отмечалось превалирование носительства нормальных гомозигот, тогда как мутантных гомозигот не выявлено. Устанавливая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена *FGB-455(G>A)*, гена *MTHFR-677(C>T)* и гена *PAI-1-675(5G>4G)* нами отмечены значимые различия с группой ВТЭО, тогда как между группой контроля и группой клинического сравнения статистической значимости не выявлено. Расчет OR показал положительную ассоциацию носительства мутантного аллеля и генотипа полиморфизма гена

*FGB-455(G>A)* и гена *MTHFR-677(C>T)*, и, напротив, носительство дикого аллеля и гомозиготного генотипа гена *PAI-1-675(5G>4G)* с развитием ВТЭО ( $p<0,05$ ). Определяя частоту распределения генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)* нами зафиксировано статистически значимое различие только с группой клинического сравнения, что может указывать на протективное значение аллеля *-66A-* и генотипа *-66A/A* в развитии ВТЭО. Определение OR между группами показало положительную ассоциацию носительства аллеля *-66G-* и генотипа *-66G/G* гена *MTRR* с развитием венозного тромбоза у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ( $p<0,05$ ) [10].

Анализируя полученные результаты показателей гемостаза отмечено их важное значение в прогнозе развития ВТЭО на 2 сутки после операции. В частности – показатель ЛТА, МНО и D-димер [6, 11].

При изучении показателей микроциркуляции у пациентов с переломами в 1 сутки травмы снижаются ПМ, Аэ, Ан, Ам, Ад, повышаются НТ и МТ, и остаются неизменными на 2 сутки послеоперационного периода в группе с неосложненным течением. Осложненная травма на 2 сутки послеоперационного вмешательства сопровождается увеличением ПМ, максимальной амплитуды Ад, ПШ и уменьшением НТ и МТ. Нормализация показателей микроциркуляции регистрируется на 10 сутки послеоперационного периода как в группе с неосложненным, так и осложненным течением переломов. Кардинальными признаками развития ВТЭО переломов длинных костей являются высокие значения ПМ, Ад, ПШ и низкие показатели НТ и МТ на 2 сутки после операции [3].

Учитывая полученные результаты в процессе нашего исследования, а также установленные взаимосвязи между изучаемыми параметрами, нами предлагается модифицированная схема патогенеза развития ВТЭО при переломах длинных костей конечностей (рис. 1).

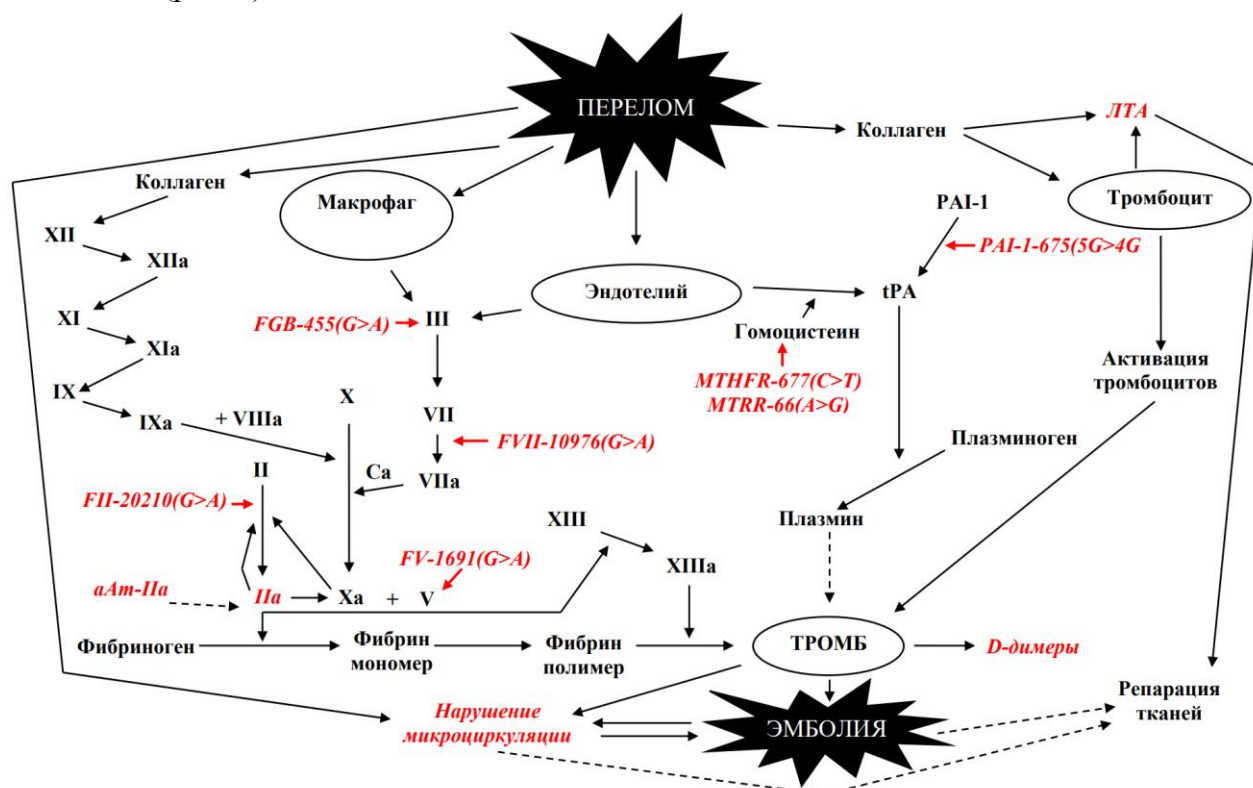


Рис. 1. Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов ВТЭО при переломах длинных костей конечностей.

Примечание: - красным цветом выделены исследуемые показатели; - сплошная линия – инициация; - пунктирная линия – ингибирование.

**Заключение.** Изучение механизмов развития ВТЭО при переломах является важным как с теоретической, так и с практической точки зрения, однако, к сожалению, на сегодня нет единого мнения по решению вопроса о назначении тестирования на тромбофилии. Мы придерживаемся мнения о необходимости проведения данных тестов, особенно у молодых пациентов для более быстрой и качественной эффективной диагностики этого состояния, а также более эффективной профилактики пациентов с повышенным риском и лечения с манифестным заболеванием.

**Литература:**

1. Венозные тромбоэмболические осложнения: случай из практики / Т.В. Шелковникова, Х.П. Тахчиди, Г.В. Вавин, Н.Ю. Шишлянникова. - DOI 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250. // Клиническая офтальмология. - 2019. – Т. 19, № 4. – С. 246–250.
2. Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Медицинская иммунология. - 2006. - № 5-6. - С. 745-752.
3. Значение показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в диагностике тромбоэмболических осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей / А.М. Мироманов, И.А. Глущенко, Н.А. Мироманова, К.Г. Шаповалов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - № 4. – С. 127-132.
4. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. Т. 1 / под редакцией В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 928 с. – ISBN: 978-5-9704-2467-4.
5. 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.
6. Мироманов А.М. Способ прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде / А.М. Мироманов, И.А. Глущенко // Политравма. – 2013. - № 2. – С. 36-41.
7. Мясенко Е.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбоэмболии легочной артерии с учетом пола больных / Е.В. Мясенко, Л.П. Чурилов, П.К. Яблонский // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2016. – Т. 6, № 4. – С. 27-35.
8. Ньматзода О. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей / О. Ньматзода, С.Х. Курбанов, Д.Ш. Махмудов. - DOI 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106 // Вестник Авиценны. - 2021. – Т. 23, № 1. – С. 95-106.
9. 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.
10. Полиморфизмы генов FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G) у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при переломах костей конечностей / А.М. Мироманов, И.А. Глущенко, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский. - DOI 10.52485/19986173\_2022\_3\_50 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2022. – № 3. – С. 19–26. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2022-god/polimorfizmy-genov-fii-20210-g-a-fv-1691-g-a-fvii-10976-g-a-fgb-455-g-a-mthfr-677-c-t-mtrr-66-a-g-pai-1-675-5g-4g-u-pacientov-s-venoznymi-trombojembolicheskimi-oslozhenijami-pri-perelomah-kostej-konechnostej> (дата обращения: 20.10.2022).
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661394 Российская Федерация. Программа для определения риска развития венозных



- тромбоэмболических осложнений при переломах костей конечностей / Мироманов А.М., Глущенко И.А., Мироманова Н.А., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022619929; дата поступления 30.05.2022; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 21.06.2022. – 1 с.
12. Тактика клинической лабораторной диагностики: практическое руководство / под ред. А.М. Иванова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 104 с. – ISBN: 978-5-9704-6995-8.
13. Федоров В.Г. Частота и характер тромбоэмболических осложнений у пациентов с переломами костей нижних конечностей / В.Г. Федоров, И.В. Кузин, О.Н. Шапранов. - DOI 10.17513/spno.30000 // Современные проблемы науки и образования. - 2020. № 4. – С. 110. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30000> (дата обращения: 01.09.2022).
14. Цыбиков Н.Н. Уровень мозгоспецифического белка S100 В, аутоантител к нему и цитокиновый профиль у больных алкогольным делирием / Н.Н. Цыбиков, Е.А. Цыбикова // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 85-88.
15. Montagnana M. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing / M. Montagnana, G. Lippi, E. Danese. - DOI 10.1007/978-1-4939-7196-1\_9 // Methods Mol. Biol. - 2017. – Vol. 1646. – P. 113-135.

**УДК 616.9-022.6+611-018.5-07**

Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В.  
**ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ  
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия*

**Резюме.** Ежегодно в мире происходит постоянная мутация материнского вириона SARS-CoV-2 и появление множества новых штаммов вируса (альфа, бета, гамма, Омикрон, Цербер). Поэтому изучение лабораторных биомаркеров заболевания крайне полезно для правильного мониторинга тяжести заболевания и своевременного лечения. Проведено исследование лабораторных показателей клеточного и биохимического состава крови больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. Показано изменение гематологических показателей, воспалительных (СРБ, ЛДГ) и биохимических (ферритин, мочевины и креатинина) маркеров в корреляции с тяжелым течением COVID-19 инфекции, которые могут быть использованы в качестве прогностических биомаркеров для оценки тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, гематологические биомаркеры, биохимический анализ крови, коагулограмма

Grebennikova I.V., Makeeva A.V., Lidokhova O.V.  
**THE HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PATIENS WITH  
NEW CORONAVIRUS INFECTION**  
*Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia*

**Abstract.** Every year in the world there is a constant mutation of the SARS-CoV-2 maternal virion and the emergence of many new strains of the virus (alpha, beta, gamma, Omicron, Cerberus). Therefore, the study of laboratory biomarkers of the disease is extremely useful for proper monitoring of the severity of the disease and timely treatment. A study patients with COVID-19 was made using cellular and biochemical blood composition laboratory parameters, depending on the severity of the disease. A change in hematological parameters, inflammatory (CRP, LDH) and especially



biochemical (ferritin, urea and creatinine) markers was shown in correlation with the severe course of COVID-19 infection. This can be used as prognostic biomarkers of the severity of the disease.

**Key words:** COVID-19, hematological biomarkers, biochemical blood test, coagulogram

**Введение.** Актуальность изучения особенностей течения новой COVID-19 инфекции не снижается и по сегодняшний день. Это связано в первую очередь с коварностью и многоликостью этого вируса. Начиная с 2019 года, когда инфекция COVID-19 впервые заявила о себе, происходит постоянная мутация материнского вириона, и за последние три года в мире появилось множество штаммов вируса SARS-CoV-2 (альфа, бета, гамма, Омикрон, Цербер). Штаммы COVID-19 различаются между собой по скорости распространения и клиническим проявлениям инфекционного заболевания, обладают высокой контагиозностью инфекции, вирулетностью, устойчивостью к действию вакцин и лекарств. Постановку диагноза COVID-19 осуществляют на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. По данным ВОЗ на октябрь 2022 г. зарегистрировано более 619 миллионов подтвержденных случаев заболевания и более 6,5 миллионов зарегистрированных случаев смерти от COVID-19 [2]. В медицинской литературе на сегодняшний день имеется определенный объем информации об изменениях лабораторных показателей крови, которые наблюдаются у пациентов с диагнозом COVID-19 [1]. В общем анализе крови при COVID-19 выявляется лейкопения, лимфопения, эозинофилия, тромбоцитоз/тромбоцитопения, анемия, при присоединении бактериальной флоры лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы «влево». Изменение биохимических показателей, чаще всего, свидетельствует о тяжелом течении и присоединении осложнений. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью пневмонии. Высокие концентрации интерлейкина-6, ферритина обычно свидетельствуют об остром респираторном дистресс-синдроме [5, 4]. Весьма очевидным является тот факт, что патогенетическими звеньями тяжелого течения COVID-19 являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции. Поэтому, оценка гематологических показателей крови больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания является актуальной задачей медицины, так как выявление новых предикторов тяжелого течения заболевания поможет добиться улучшения результатов лечения пациентов.

**Цель исследования.** Провести оценку лабораторных показателей клеточного и биохимического состава крови больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ 282 выписок из историй болезни пациентов с установленным диагнозом COVID-19, средний возраст  $62 \pm 15,1$  года, госпитализированных в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» Ковидное отделение в 2021-2022 году.

На основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ, версия 15 от 22.02.2022 г. [6] все пациенты в зависимости от тяжести заболевания распределены в 3 основные группы: с легким течением болезни ( $n=81$ ), со средней степенью тяжести ( $n=103$ ) и тяжелым ( $n=98$ ) течением заболевания.

Измерения биохимических параметров проводились с использованием спектрофотометрического анализа и иммунотурбидиметрического анализа. Измерения лейкоцитов и тромбоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы проводились на Sysmex XE 2100 (Sysmex, Япония).

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены как виде  $Me (LQ-UQ)$ , где  $Me$  – медиана,  $(LQ-UQ)$  – интерквартильный разброс (IQR) ( $LQ - 25\%$ ,  $UQ - 75\%$  квантили) и  $n (\%)$

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

соответственно. Межгрупповые различия определяли в зависимости от свойств распределения на основе параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Мани-Уитни при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Доли категориальных переменных сравнивались с использованием критерия хи-квадрат.

**Полученные результаты.** Оценка показателей общеклинического анализа крови пациентов с COVID-19 показала, что их средние значения, за исключением СОЭ и количества лейкоцитов, не выходили за рамки референтных значений. В 20% случаях у больных с тяжелым течением заболевания отмечался лейкоцитоз, а в 8% лейкопения (табл.1).

Таблица 1

Общеклинический анализ крови пациентов с COVID-19, Ме (IQR)

Показатель (референтные значения) Группа пациентов	Гемоглобин (120-140 г/л)	Лейкоциты ( $4-9 \times 10^9/\text{л}$ )	Лейкопения (число случаев)	Лейкоцитоз (число случаев)	СОЭ (м. 0-10 мм/час; ж. 2-15 мм/час)
легкое течение болезни (n=81)	132,5 (116; 141)	7,0 (4,6; 8,5)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	20 (18; 27)
течение средней степени тяжести (n=103)	132,0 (121; 148)	7,5 (5,3; 10)	2 (2,7%)	14 (18,7%)	26 (23; 33)
тяжелое течение заболевания (n=98)	126,7 (118; 140)	8,6 (5,2; 10,2)	6 (8%)	15 (20%)	21,9 (13; 32)

При анализе параметров коагулограммы установлено, что значимо выше в группе с тяжелым течением был Д-димер ( $p < 0,01$ ), остальные параметры менялись незначительно (табл.2). Известно, что аномальные параметры коагуляции связаны с плохим прогнозом. Изменение значений Д-димера у больных коронавирусом имеет важное диагностическое значение, так как он отражает усиление генерации тромбина. Показано, что значительное повышение уровня Д-димера является одним из прогностических параметров смертности от COVID-19, даже при отсутствии симптомов тяжелой пневмонии [3].

Таблица 2

Показатели коагулограммы пациентов с COVID-19, Ме (IQR)

Показатель (референтные значения) Группа пациентов	АЧТВ (20-40 сек)	МНО (1-1,25)	ПТИ (95-105%)	Д-димер (<500мкг/мл)
легкое течение болезни (n=81)	30 (26,5; 31,5)	1,08 (1,01; 1,26)	87 (81; 95)	592,5 (89; 978)
течение средней степени тяжести (n=103)	30 (26; 33)	1,14 (1,04; 1,3)	85 (76; 96)	600,5 (367; 1728)
тяжелое течение заболевания (n=98)	32,6 (29; 36)	1,25 (1,04; 1,43)	85 (73; 94)	634 (369; 1147)

Анализируя показатели биохимического анализа крови (табл. 3), установлено значимое преобладание в группе тяжелого течения таких показателей, как ферритин, ЛДГ, мочевины, креатинина, СРБ и АСАТ ( $p < 0,01$ ). Ряд исследований описывают васкулитные процессы,

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

лежащие в основе поражения органов у тяжелобольных, индуцированные активацией воспалительных каскадов, активацией комплемента и провоспалительными цитокинами [8, 7].

Таблица 3

Биохимические показатели крови пациентов с COVID-19, Ме (IQR)

Показатель (референтные значения)	Легкое течение болезни (n=81)	Течение средней степени тяжести (n=103)	Тяжелое течение заболевания (n=98)
Общий белок (55-80 г/л)	63,4 (61,3; 68,2)	65,6 (61,3; 73,1)	64 (60,4; 69)
Ферритин (30-400нг/мл)	83,5 (73; 316,5)*,	622 (242; 886)*, **	1058 (645; 1288)*, **
ЛДГ (90-280 U/l)	449,6 (291; 541,9)	474,1 (402; 606,2)	500 (447; 555,7)
Мочевина (2,5-8,32 ммоль/л)	6,2 (5,5; 9,1)	8,6 (6,4; 10,6)	7,9 (6,2; 9,8)
Креатинин (80-130 мкмоль/л)	84,2 (72; 102,3)	96,4 (78,4; 123,1)	94,9 (76,4; 113)
СРБ (0-5 мг/л)	19,5 (4,8; 87,7)*	80,3 (34,9; 123,4)*	63,6 (24; 148,2)*
АЛАТ (<35 нмоль/с.л)	22,5 (16,4; 38,6)	32,5 (20,5; 44,3)	41,4 (21,6; 64,3)
АСАТ (<35 нмоль/с.л)	26,2 (19; 37,9)	33,1 (27,6; 60,8)	35,9 (26,3; 52,9)

\*, \*\* p<0,05

Таким образом, гематологические изменения, воспалительные маркеры (СРБ, ЛДГ) и биохимические (ферритин, мочевина и креатинин) показатели коррелируют с тяжелым течением у пациентов с COVID-19 и поэтому могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров. Параметры оценки функций почек и печени могут играть решающую роль в выявлении тяжелых случаев COVID-19. Понимание значимости патофизиологических процессов системного сердечно-сосудистого поражения (васкулит, ДВС-синдром, инфаркт миокарда) и метаболических процессов, связанных с критическим течением инфекции, проливает новый свет на биохимические биомаркеры, связанные с нарушением коагуляции.

Отслеживание динамики биомаркеров крови в ходе заболевания может помочь клиницистам осуществлять индивидуальный подход к лечению и предсказывать необходимость интенсивной терапии тем, кто в ней больше всего нуждается.

### Литература:

1. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / И. В. Гребенникова, О. В. Лидохова, А. В. Макеева [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 87. – С. 9-15.
2. Данные ВОЗ по коронавирусной болезни (COVID-19). Ситуационная панель. [Электронный ресурс] <https://covid19.who.int/> (Дата обращения 12.10.2022).
3. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. / Т.В.Клыпа, М.В. Бычинин, И.А.Мандель [и др.] - DOI: 10.17816/clinpract34182// Клиническая практика. – 2020. - №11(2). – С.6–20.
4. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19 / И. В. Гребенникова, А. В. Макеева, О. В. Лидохова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 86. – С. 18-23.
5. Попович Ю.Г., Рахимова Р.Ж., Ахметжанова Д.О. COVID 19 – новая инфекция XXI века / Ю.Г. Попович, Р.Ж. Рахимова, Д.О. Ахметжанова - DOI:10.34689/SH.2020.22.4.002 // Наука и Здоровоохранение. - 2020. - №4 (Т.22). - С. 15-23.

6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс] / Временные методические рекомендации. 15 от 22.02.2022 г. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V) (Дата обращения 05.05.2022).
7. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] - DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685 // Critical reviews in clinical laboratory sciences. - 2020. - №57(6) P. 389–399.
8. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao [et al.] // Emerg Microbes Infect. – 2020. - №9(1). P.14.

УДК: 616.317-002.13

Джафарова Г.Р., Корякина В.В., Микулич Е.Д., Конух А.С.,  
Рабольт М.А., Медведева Д.А., Федорова С.С., Хандуев Х.М.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ  
НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** В статье представлен анализ научных данных о роли нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе кожных заболеваний. Нейтрофилы являются клетками иммунной системы и служат первой линией защиты организма от вторжения патогенных микроорганизмов. После активации нейтрофилы уничтожают патогенные микроорганизмы благодаря фагоцитозу, в процессе которого высвобождаются бактерицидные пептиды, протеолитические ферменты, активные формы кислорода и нейтрофильные внеклеточные ловушки. На основе отечественных и зарубежных научных статей была проанализирована роль нетоза в патогенезе ангулярного хейлита, псориаза, atopического дерматита.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, нетоз, atopический дерматит, псориаз, хейлит

Jafarova G.R., Koryakina V.V., Mikulich E.D., Konukh A.S.,  
Rabolt M.A., Medvedeva D.A., Fedorova S.S., Khanduev H.M.

**PATHOGENETIC ROLE OF NEUTROPHILS AND EXTRACELLULAR NEUTROPHIL  
TRAPS IN THE PATHOGENESIS OF SKIN DISEASES**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The article presents an analysis of scientific data on the role of neutrophils and extracellular neutrophil traps in the pathogenesis of skin diseases. Neutrophils are cells of the immune system and serve as the body's first line of defense against the invasion of pathogenic microorganisms. After activation, neutrophils destroy pathogenic microorganisms due to phagocytosis, during which bactericidal peptides, proteolytic enzymes, reactive oxygen species and neutrophil extracellular traps are released. On the basis of domestic and foreign scientific articles, the role of the toilet bowl in the pathogenesis of angular cheilitis, psoriasis, atopic dermatitis was analyzed.

**Key words:** neutrophils, netosis, atopic dermatitis, psoriasis, cheilitis

**Введение.** Нейтрофилы – самая многочисленная популяция лейкоцитов, являющихся полноценными иммунокомпетентными клетками с иммунорегуляторными свойствами, способными к экспрессии генов, синтезу цитокинов и образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ).

**Цель исследования.** На основе данных современных научных исследований изучить роль внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе кожных заболеваний.

**Материалы и методы.** Проанализированы современные источники литературы, посвященные нетозу, роли нейтрофилов и внеклеточных нейтрофильных ловушек в патогенезе кожных заболеваний.

**Результаты.** По данным современной литературы, ВНЛ образованы хроматиновыми филаментами из модифицированных нуклеосом. Основными компонентами ВНЛ являются гистоны, ДНК, ферменты и белки гранул (нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лактоферрин, желатиназа, лизоцим C, кальпротектин, лейкоцитарная протеиназа и другие). ВНЛ активируется физиологическими стимулами в виде бактерий, грибов, простейших, вирусов. Выброс ловушек могут индуцировать антитела и иммунные комплексы, цитокины и хемокины (IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), холестерин, стеариламин, микрокристаллы [4,5].

Многие ученые считают, что основными причинами кожных заболеваний являются аллергопатологические и иммунопатологические причины к которым относится чрезмерная фагоцитарная активность нейтрофилов. Также известно, что нейтрофилы содержат катионные пептиды –  $\alpha$ -дефензины и кателицидины [7,10]. Данные компоненты обеспечивают бактерицидную активность благодаря взаимодействию с отрицательно заряженными мембранными компонентами патогенов, что приводит к образованию пор и индукции неспецифической проницаемости мембран, связыванию с внутриклеточными мишенями для ингибирования биосинтеза ДНК и/или РНК и разрушению бактериальных биопленок.

В литературе описаны случаи псориаза, на фоне которого были выявлены существенные повреждения нейтрофилов с максимальными значениями, в прогрессирующую стадию болезни и снижением в стадию регресса. Усиленный нетоз нарушает заживление ран при множестве патологических состояний. У пациентов с метаболическими нарушениями по данным литературы наблюдается усиленное формирование ловушек, связанное с повышенным синтезом эластазы, которая отвечает за деградацию внеклеточного матрикса [2, 3, 6, 8].

Структуры ВНЛ являются одним из источников антигенов, способных элиминировать антигены и поддерживать механизмы вторичной альтерации, способствуя повреждению клеток кожи. При этом хемокины, синтезированные кератиноцитами, активируют продукцию провоспалительных медиаторов IL-23, IL-17A, IL-17F, IL-22, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , участвующих в миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Посредством некоторых хемокинов происходит миграция нейтрофилов эпидермис [9, 11, 12, 13].

Нейтрофилы считаются мощными эффекторными клетками, вызывающими врожденный защитный ответ против различных патогенов [7]. Они являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами. При образовании ВНЛ происходит деконденсация ядерного хроматина и дезинтеграция ядерной оболочки с одновременным нарушением целостности мембран лизосомальных гранул, что следует за обязательной предварительной стимуляцией в клетках «респираторного взрыва» с высвобождением реактивных форм кислорода. Сетеподобная структура, состоящая из молекулы ДНК и содержащего цитоплазматических гранул, при некрозе и апоптозе не образуется.

При атопическом дерматите ВНЛ играют немаловажную роль, участвуя в элиминации микробных триггерных факторов, усугублении локального воспаления [8, 9, 10].

**Выводы.** По данным современной литературы ВНЛ могут не только обеспечивать элиминацию триггерных факторов, но и пролонгировать воспаление в коже.

#### **Литература:**

1. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.15789/1563-0625-DOT-2461 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 401–406.
2. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у взрослых с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Наука. Технологии. Инновации : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Стерлитамак, 29 августа 2021 г. –

- Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 19–22. – ISBN 978-5-907491-16-8.
3. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль // Вестник дерматологии и венерологии. 2021. – Т. 97, № 1. – С. 34-40.
  4. Паршина А.А., Цыбиков Н.Н. Нейтрофильные внеклеточные ловушки // Успехи современной биологии. 2018. – Т. 138, № 5. – С. 488-502.
  5. Кибалина И.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе атопического дерматита // Забайкальский медицинский вестник. 2020. – № 4. – С. 71-75.
  6. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, Л.Ф. Шолохов. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.2.11 // Acta biomedica scientifica – 2022. – № 2. – С. 99–104.
  7. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Актуальные вопросы современной науки и образования : сборник статей XXII Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза: Наука и Просвещение, 2022. – С. 229–231. – ISBN 78-5-00173-471-0.
  8. Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей в кожном экссудате пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Наука и инновации – современные концепции: сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, г. Москва, 9 сентября 2022 г. / ответственный редактор Д.Р. Хисматуллин. – DOI 10.34660/INF.2022.50.48.259. – Москва : Издательство Инфинити, 2022. – С. 74–78. – ISBN 978-5-905695-78-0.
  9. Уровень хемокина MIP-3a в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Научные исследования и современное образование: материалы Всероссийской научно-практической конференции, г. Чебоксары, 7 сентября 2022 г. / редкол. О.Н. Широков [и др.]. – Чебоксары : Интерактив плюс, 2022. – С. 1–3.
  10. Кибалина И.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы в патогенезе атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Наука в современном мире: результаты исследований и открытий : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.-к. Анапа, 08 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 51–55. – ISBN 978-5-95283-949-6.
  12. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/KMJ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.
  13. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31116 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 5. – С. 81. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31116> (дата обращения: 06.10.2021).
  14. Кибалина И.В. Содержание некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_77 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 4. – С. 77–87. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).

УДК 616.31 – 002: 612.017.1

Доманова Е.Т., Зобнин В.В.  
**УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ**

**ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА.**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучали влияние аутоантител к дефензину- $\alpha$ , белкам теплового шока-70, IL-1 $\beta$  на патогенез хронического гингивита и пародонтита. Установлены корреляционные взаимосвязи между пептидами и аутоантителами. При воспалительных заболеваниях пародонта аутоантитела способны регулировать уровень дефензинов- $\alpha$ , белков теплового шока-70, IL-1 $\beta$ .  
**Ключевые слова:** гингивит, пародонтит, аутоантитела.

Domanova E.T. Tsybikov N.N., Zobnin V.V.  
**OF CHRONIC GINGIVITIS AND PERIODONTAL DISEASE**  
*Chita State Medical Academy, Chita*

**Abstract.** The authors of this article studied influence of autoantibody to human neutrophil peptides- $\alpha$  and to heat shock protein-70, IL-1 $\beta$  on pathogenesis of chronic gingivitis and periodontal disease. Correlation interrelations between peptides and autoantibodies are established. At inflammatory diseases of paradontium, the autoantibodies are capable to regulate level of human neutrophil peptides- $\alpha$  and heat shock protein-70, IL-1 $\beta$ .

**Keywords:** gingivitis, periodontal disease, autoantibodies.

**Введение.** Основным механизмом элиминации биологически активных соединений, генерируемых в ходе воспалительных реакций, являются аутоантитела (аАт) [1,2,4,5,6]. В секретах слизистых аутоантитела представлены sIgA, а в крови – IgG. [7,8,9]. Показано, что к отдельным пептидам образуются аАт-абзимы, способные каталитическим образом элиминировать вазоактивные пептиды из локуса воспаления [3]. Гистогематические барьеры различных органов селективно ограничивают резорбцию биологических веществ из очага воспаления слизистых. Характер взаимодействия факторов защиты определяющих хроническое течение гингивита и пародонтита изучен не достаточно. Не исследован вопрос о возможности наличия аутоантител в ротовой и десневой жидкости. Необходимо ответить: дисбаланс каких компонентов, поддерживает очаг воспаления в хронической стадии заболевания. Полученные результаты могут быть использованы как диагностические и прогностические тесты воспалительных реакций.

**Цель работы** – исследовать роль аутоантител в патогенезе хронических заболеваний пародонта.

**Методы исследования.** В исследовании участвовали 45 человек в возрасте от 25 до 40 лет. 15 практически здоровых людей с интактным пародонтом, 15 пациентов с диагнозом хронический гингивит (ХГ), 15 – хроническим пародонтитом (ХП). Материалом для исследования служили: смывы из десневой борозды (СДБ) и содержимое пародонтального кармана (СПК) по методу Робустовой Т.Г. (1990), сыворотка, ротовая жидкость. Биологические жидкости получали утром до приема пищи и чистки зубов. Концентрацию IL-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -дефензина (HNP- $\alpha$ ), белков теплового шока - 70 (HSP-70) определяли методом ИФА (пг/мл) (реактивы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск и реактивы фирмы «Nucult Biotech» USA Michigan). Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA® версии 6.0, StatSoftInc., (USA). При сравнении групп использовался U – критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты исследования представлены как  $Me \pm SD$ . Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена.

**Полученные результаты.** Содержание интерлейкина IL-1 $\beta$ , аутоантител у здоровых и при воспалительных заболеваниях пародонта. У здоровых лиц содержание IL-1 $\beta$  в РЖ выше,

чем в СДБ, что отражает местную генерацию интерлейкина клетками, контактирующими с микрофлорой полости рта. Уровень аутоантител (аАТ) класса sIgA в РЖ находится в следовых значениях, что позволяет IL-1 $\beta$  поддерживать оптимальный уровень микрофлоры в полости рта. В сыворотке концентрация цитокина ниже, чем в СДБ и РЖ, чтобы избежать развития системного воспаления.



Рис. 1. Уровень ИЛ-1 $\beta$ , аутоантител у здоровых и при воспалительных заболеваниях пародонта.

При ХГ повышенная концентрация IL-1 $\beta$  в СДБ отражает работу цитокина. В РЖ IL-1 $\beta$  регистрируется на высоком уровне, что объясняется активностью местного иммунитета полости рта, к тому аАТ класса sIgA, все же ограничивают полноту действия цитокина, сдерживая интенсивность воспаления на уровне хронического, но не острого. Умеренные корреляционные связи между IL-1 $\beta$  и аутоантителами класса sIgA подтверждают. В сыворотке содержание IL-1 $\beta$  находится в низших значениях по сравнению с СДБ и РЖ, в совокупности с этим аутоантитела класса IgG в отличие от уровня в СДБ и РЖ, являются блокирующим фактором для IL-1 $\beta$ , что подтверждается умеренными корреляционными отношениями цитокина и аутоантител. Хронический пародонтит характеризуется значительным содержанием IL-1 $\beta$  как в СПК, так и в РЖ и СВ по сравнению со здоровыми и ХГ. Данное обстоятельство отражает интенсивный воспалительный процесс. Уровень аутоантител резко увеличивался в СВ по сравнению с СПК и РЖ, что является сдерживающим компонентом в развитии системного воспаления.

Уровень дефензинов и аутоантител к ним в ротовой жидкости, сыворотке, в смывах десневой борозды и пародонтального кармана здоровых, больных хроническим гингивитом и пародонтитом. Выявлено, что у лиц со здоровым пародонтом в СДБ наблюдается высокая концентрация HNP- $\alpha$ . Уровень аутоантител выявленных в смывах десневой борозды несколько выше, чем у ХГ, но меньше ХП. ААТ регулируют активность HNP- $\alpha$ , не допуская развития воспаления, и, в тоже время, поддерживают определенный уровень свободных молекул для участия в иммунном ответе. Данное обстоятельство подтверждается корреляционной связью аАТ с HNP- $\alpha$ .



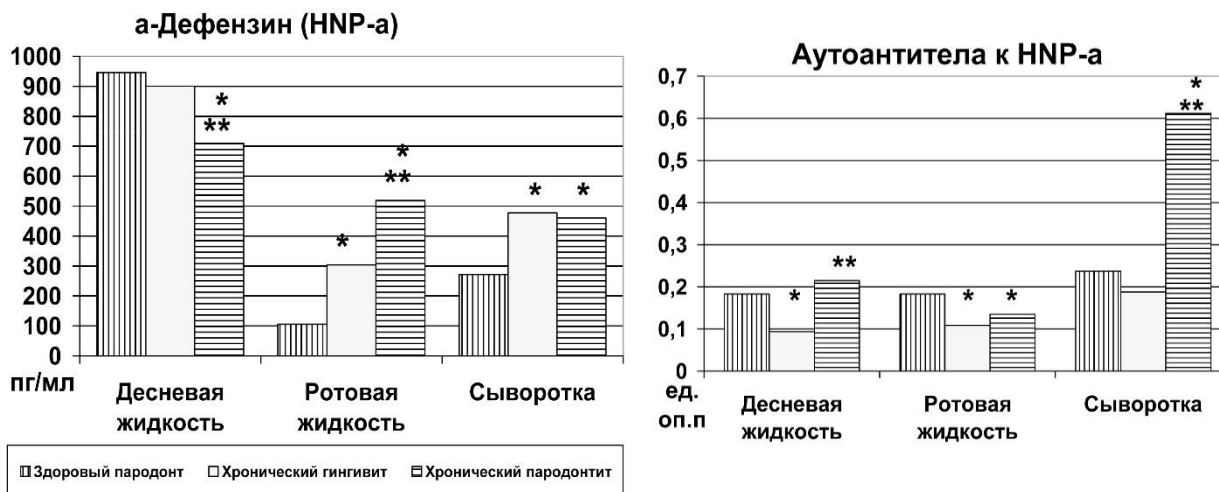
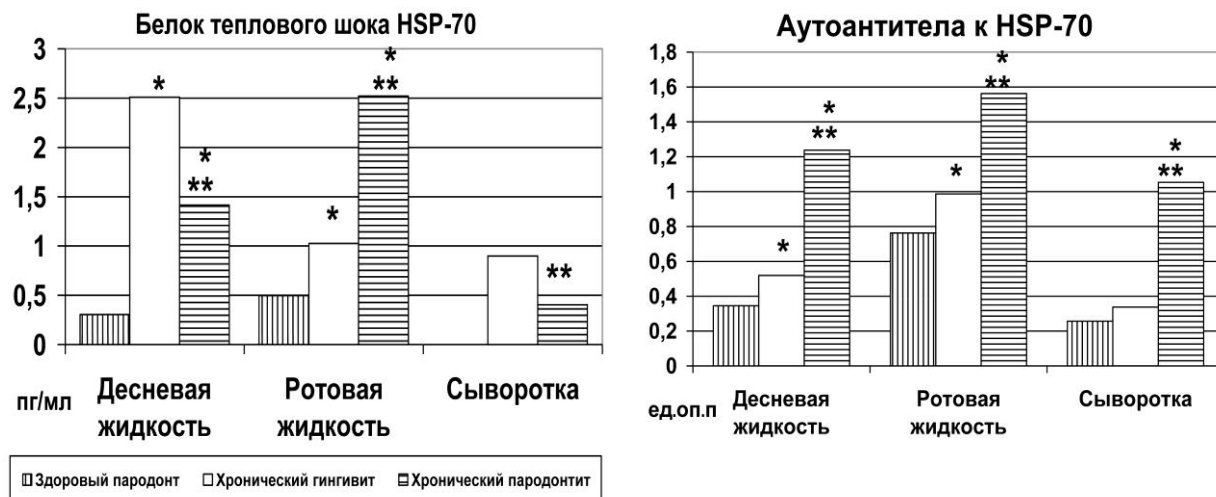


Рис. 2. Уровень  $\alpha$ -дефензина (HNP- $\alpha$ ) и аутоантител у здоровых и при воспалительных заболеваниях пародонта.

Примечание: (U-тест) статистически значимых отличий: \* – по сравнению со здоровым пародонтом при ( $p < 0,05$ ); \*\* – между хроническим гингивитом и пародонтитом ( $p < 0,05$ ).

При хроническом гингивите содержание дефензинов в СДБ снижается по сравнению со здоровыми, но остается значительным, количество аАт снижено, что дает возможность HNP- $\alpha$  активно участвовать в иммунном ответе. Хронический пародонтит характеризуется малой концентрацией дефензина в СПК в сравнении со здоровыми и больными гингивитом, возможно, вследствие потребления пептида в ходе воспалительной реакции, или вследствие активного синтеза аутоантител, блокирующих активность дефензина. Но ни одна из двух последних причин не нашла своего подтверждения в корреляционном анализе. В РЖ уровень HNP- $\alpha$  здорового пародонта в 9 раз ниже, чем в СДБ, так как нейтрофилы в полости рта менее активны, чем в эпителии прикрепления зубодесневой борозды. Концентрация аутоантител класса sIgA находится на более высоком уровне, чем при ХГ и ХП. При гингивите и в большей степени при пародонтите содержание пептида в РЖ повышается, что отражает активность местного иммунитета и характеризует его интенсивность в борьбе с патогенной микрофлорой. Уровень аутоантител класса sIgA этих нозологических групп регистрировался на низших значениях, что в свою очередь позволяет функционировать HNP- $\alpha$  в полном объеме. Концентрация дефензина в сыворотке у пациентов без ВЗП коррелировала с уровнем аутоантител класса IgG, что является необходимым во избежание системного воспаления.

Уровень белков теплового шока - 70 и аутоантител в смывах десневой борозды здоровых, больных хроническим гингивитом и смывах пародонтального кармана при пародонтите. У здоровых лиц уровень HSP-70 регистрировался в СДБ и РЖ, причем содержание в ротовой жидкости было несколько выше, чем в десневой борозде. В свою очередь концентрация аутоантител класса sIgA определялась в высоких значениях как в ротовой жидкости, так и в смывах десневой борозды, это подтверждается умеренной корреляционной связью между HSP-70 в СДБ и уровнем аутоантител класса sIgA, что на наш взгляд, свидетельствует о динамичном равновесии регулируемого гомеостаза организма.



**Рис. 3.** Уровень белков теплового шока HSP-70 и аутоантител у здоровых и при воспалительных заболеваниях пародонта.

*Примечание:* (U-тест) статистически значимых отличий: \* – по сравнению со здоровым пародонтом ( $p < 0,05$ ); \*\* – между хроническим гингивитом и пародонтитом ( $p < 0,05$ ).

В сыворотке крови у пациентов без воспалительных заболеваний пародонта белок теплового шока не обнаруживался. Но о присутствии шаперона говорит наличие аутоантител класса sIgA в сыворотке здоровых людей. При хроническом гингивите высокие значения HSP-70 регистрировались в СДБ и несколько снижались в РЖ, хотя уровень аутоантител был обратно пропорционален и наблюдался в значительных концентрациях в полости рта по сравнению с десневой бороздой. В отличие от группы здоровых людей, в сыворотке крови пациентов с гингивитом регистрируется слабая концентрация белка теплового шока. Содержание аутоантител ниже при ХГ по сравнению со здоровыми и ХП, что в свою очередь позволяет функционировать HSP-70 в полном объеме. Хронический пародонтит знаменуется подъемом уровня HSP-70 в РЖ. Но высокое содержание аАТ класса sIgA к шаперону тормозит провоспалительную деятельность белка, и снижает его презентативные свойства для АПК. В СПК содержание HSP-70 и аутоантител класса sIgA снижено по сравнению с РЖ, что связано с потреблением белка в ходе реакции воспаления. Регистрировались корреляционные связи между HSP-70 и аАТ, что подтверждает блокирующий механизм последних в отношении белка, сохраняя воспалительный процесс стабильно хроническим. В сыворотке концентрация HSP-70 уменьшалась по сравнению ХГ, но в противоположность к этому уровень аутоантител был значительно выше, чем у лиц без ВЗП и при ХГ. В сыворотке концентрация HSP-70 уменьшалась по сравнению ХГ, но в противоположность к этому уровень аутоантител класса IgG был значительно выше, чем у лиц без ВЗП и при ХГ, что является блокирующим эффектом работы пептида и предполагает защитный механизм от его разрушающего действия на системном уровне.

**Выводы.** Аутоантитела к IL-1 $\beta$ , HNP- $\alpha$ , HSP-70 контролируют содержание пептидов в десневой и ротовой жидкостях, сыворотки крови при хронических воспалительных заболеваниях гингивит и пародонтит, ограничивая полноту действий и сдерживая интенсивность воспаления на уровне хронического. Уровень аутоантител в десневой и ротовой жидкостях к HNP- $\alpha$ , HSP-70 увеличивается при хроническом пародонтите [3]. Чем выше уровень антигена, тем больше концентрация аутоантител, что отражает иммуностимулирующий эффект исследуемых биологических соединений

#### Литература:

1. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина - 1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай контроль //Вестник дерматологии и венерологии. - - 2021.Т.97.- №1.- С. 110-117.

2. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н. Тималин как регулятор иммуногенеза и гемостаза // Фармакология и токсикология. - 1984.- Т. 47.-№1.- С.67-71.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз. // Проблемы клинической медицины. – 2009, - №2...- С.- 110-117.
4. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистемии. // Иммунология. – 2015.-Т.36.-№5.- С.280-283.
5. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммунный механизм регуляции системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. -1986.-№2.-С.-23-28.
6. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И., Рудник М.П. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. –Т.93.- №5. – С.8.
7. Domanova E.T. Autoimmune regulation of pathogenesis of chronic gingivitis and periodontal disease. / E.T. Domanova, V.V. Zobnin, S.N. Solovyov // The Way of Science International scientific journal, № 9 (9), 2014, Vol. II. – P. 104-106.
8. Tsybikov N.N. Heat shock protein 70 and anti-heart shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis / N.N. Tsybikov, E.V Egorova, B.I. Kuznik, E.V. Fefelova, E. Magen // Allergy Rhinol. – 2016. –№7. – P. 1-7.
9. Tsybikov N.N. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARG/CCL17, neopterin, and α-defensins /N.N. Tsybikov., E.V. Egorova., B.I.Kuznic, E.Magen //Allergy and Asthma Proceedings.-2016. Т. 37.-№1. С.- 35-42.

**УДК 616-092.6**

Доржиев Э.Ю., Пинюгин С.Э.

**СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ  
КИСЛОТЫ-2, В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

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

**Аннотация:** Определены уровни IL-6 и FABP-2 в сыворотке крови больных COVID-19 при изучении взаимосвязи между содержанием этих веществ и некоторыми клиническими признаками патологии. В исследовании участвовало 43 человека больных COVID-19. Пациенты были поделены на 2 исследуемые и 1 контрольную группы. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови оценивали содержание FABP-2 и IL-6. В результате работы было достоверно установлено, что с повышением тяжести заболевания концентрации IL-6 и FABP2 увеличиваются и существует прямая корреляционная связь между ними, что позволяет установить факт поражения энтероцитов при инфекции вирусом SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, IL-6, FABP-2

Dorzhiiev. E.Y., Pinyugin S.E.

**SERUM CONTENT OF INTERLEUKIN-6 AND FATTY ACIDS-2-BINDING PROTEIN IN  
PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia.*

**Abstract:** The levels of IL-6 and FABP-2 in the blood serum of patients with COVID-19 were determined by studying the relationship between the content of these substances and some clinical signs of pathology. The study involved 43 people with COVID-19. Patients were divided into 2 study and 1 control groups. The content of FABP-2 and IL-6 was assessed by enzyme immunoassay in blood serum. As a result of the work, it was reliably established that with an increase in the severity of the disease, the concentrations of IL-6 and FABP2 increase and there is a direct correlation between

them, which makes it possible to establish the fact of damage to enterocytes during infection with the SARS-CoV-2 virus.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, IL-6, FABP-2

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 [1] (ранее 2019-nCoV), протекающее как в легкой форме, так и в тяжелой и способное приводить при определенных обстоятельствах к развитию респираторного дистресс-синдрома [6]. К преобладающему пути распространения SARS-CoV-2 принято относить воздушно-капельный и воздушно-пылевой путь [1]. Также имеются суждения о потенциальном существовании фекально-орального и контактного способов передачи вируса [2].

Предметом полемики представителей различных клинических специальностей является вопрос о повреждении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у большинства больных с тяжелым течением заболевания. Вирус SARS-CoV-2, являясь позитивным одноцепочечным РНК-вирусом, входит внутрь клетки за счёт рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2-R) [1]. Альвеолоциты легких на своей поверхности содержат наибольшее количество ACE2-R, поэтому SARS-CoV-2 в большинстве случаев проникает в легочную ткань, однако однослойный цилиндрический каемчатый эпителий тонкого кишечника также содержит большое количество ACE-2-R в своей мембране, что делает его входными воротами и депо вируса [1].

Избыточное количество антигенов вируса становится причиной инициации «цитокинового шторма» Т-киллерами, макрофагами и дендроцитами. Воспаление сопровождается отеком, инфильтрацией CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетками, десквамацией кишечного эпителия, дилатацией мелких сосудов, кровоизлияниями и впоследствии некротическими процессами в лимфатических узлах брыжейки [6].

Стоит отметить, что одним из компонентов «цитокинового шторма» представлен Interleukin 6 (IL-6) – малый мультифункциональный белок, являющийся провоспалительным цитокином и стимулирующий гиперреакцию иммунной системы в ответ на проникновение чужеродного агента [3]. Триггером к началу его синтеза является распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) с помощью паттернраспознающих рецепторов (PRR), а также большого количества молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMP), образующихся при разрушении собственных инфицированных клеток, на поверхности макрофагов и передачу информации внутрь клетки с помощью толл-подобных рецепторов (TLR). IL-6 связывается на поверхности клетки с субъединицей рецептора IL-6R, который сам по себе не может передать импульс внутрь клетки. Сигнальной субъединицей рецепторов для семейства IL-6 является протеин gp-130 [3]. При взаимодействии этих субъединиц происходит димеризация gp-130, который в свою очередь рекрутирует тирозиновые протеинкиназы семейства янус-киназ (JAK) [1]. Те, в свою очередь, фосфорилируют gp-130, белки семейства транскрипционных факторов STAT-1 и STAT-3, регулирующих противовоспалительную активность IL-6 и они высвобождаются из комплекса с gp130 в дальнейшем перемещаясь в ядро [3]. Затем в ядре начинается транскрипция генов, распознаваемых STAT белками. Синтезированные белки запускают ряд каскадных реакций, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток. IL-6 взаимодействует не только с IL-6R, но и с его растворимой формой (sIL-6R) [7-8]. Этот рецептор посредством димеризации gp130 запускает каскад реакций во многих клетках, тем самым повышая потенциальное количество клеток-мишеней для IL-6 [3]. Классическая сигнализация обеспечивает через IL-6R регуляцию иммунного гомеостаза, в том числе подавление воспаления, обмен липидов, поддержание целостности эндотелиальной выстилки. А сигнализация через sIL-6R опосредует острофазный иммунный ответ с усиленным синтезом в печени С-реактивного белка (С-РР), фибриногена и сывороточного амилоидного белка А [3].

IL-6 представляет особый интерес при изучении новой коронавирусной инфекции, так как в рамках острофазного иммунного ответа вместе с IL-1 он индуцирует синтез ферритина, высокий уровень которого ассоциируется с вторичным синдромом активации макрофагов и гемофагоцитарным лимфогистоцитозом – следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией.

Одним из показателей, отражающим степень повреждения энтероцитов SARS-CoV-2 также являются Fatty acid binding proteins (FABP) – белки, связывающие внутриклеточные длинноцепочечные жирные кислоты и участвующие в их переносе и метаболизме [10]. Данное соединение предположительно отвечает за пролиферацию клеток и их модуляцию роста. Его формы имеют высокоспецифичную принадлежность к тканям, в которых происходит их синтез, обладают низкой молекулярной массой (15 кДа), содержатся в клетках в высоких концентрациях, где локализуются в цитоплазме в растворенном виде [11]. Эти особенности являются причиной использования представленного маркера чувствительности и специфичности в периферической крови для оценивания степени повреждения ткани [10].

FABP-2 – кишечный белок 2, который преобладает в эпителиоцитах тонкого кишечника. Ген данного протеина характеризуется полиморфизмом кодона 54, ответственного за идентификацию аллелей, кодирующих аминокислотную последовательность треонина и аланина. FABP-2 связан с инсулиновой резистентностью и повышением интенсивности окисления высших жирных кислот [4].

**Цель:** оценить уровень IL-6 и FABP-2 в сыворотке крови больных COVID-19, изучить взаимосвязи между содержанием этих веществ и некоторыми клиническими признаками патологии.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 43 человека больных COVID-19, на одинаковом курсе антибактериальной терапии. Подтверждение диагноза проводилось методом ПЦР в соскобе клеток ротоглотки и носоглотки. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови оценивали содержание FABP-2 (набор реактивов Cloud Clone Corp. (США)), IL-6 (набор реактивов Вектор-Бест (Россия)).

Пациенты были поделены на 2 группы: 1 группа (n=20), с наличием диареи и средней тяжестью течения пневмонии (КТ1-2), 2 группа (n=11), с диареей и тяжелым течением пневмонии (КТ3-4). Контрольную группу составили 12 пациентов без признаков поражения органов ЖКТ и пневмонии.

Таблица 1

Общая характеристика обследуемых, включенных в исследование

Показатели	Контрольная группа (n=12)	1 группа (n=20)	2 группа (n=11)
Пол женский/мужской	3/9	6/14	4/7
Возраст	31 (27,75; 41,00)	46,00 (33,75; 52,20)	49,00 (44,00; 50,60)

*Примечание:* P1 – p-критерий сравнения между 1 или 2 группой и контрольной P2 – p-критерий сравнения между 1 и 2 группами

Описательная статистика была представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Статистический анализ выполнялся с использованием критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Спирмена. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Имеется тенденция к увеличению температуры и снижению сатурации вместе с повышением степени тяжести заболевания.

Таблица 2

Уровни показателей обследуемых, включенных в исследование

Показатели	Контрольная группа (n=12)	1 группа (n=20)	2 группа (n=11)
Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	8,96 (7,17; 12,86)	15,48 (13,25;23,46) P1=0,04	44,98 (35,50;65,91) P1=0,043 P2=0,025
Уровень FABP-2 в сыворотке крови, пг/мл	0,19 (0,17; 0,29)	0,32 (0,18; 0,50)	1,46 (0,33; 2,12) P1=0,05 P2=0,047
Температура, градусов Цельсия	36,8 (36,6; 37,65)	38,50 (37,68;38,62)	38,60 (37,80;38,92)
Сатурация, %	97 (96,25;97,75)	95,50 (93,75;97,20)	94,00 (93,00;96,40)

*Примечание:* P1 – p-критерий сравнения между 1 или 2 группой и контрольной. P2 – p-критерий сравнения между 1 и 2 группами

Уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов I-й группы относительно контрольной группы увеличивался в 1,7 раз ( $p=0,04$ ), а у пациентов II-й группы – в 5,0 раз ( $p=0,025$ ), при этом величины данного цитокина у лиц с тяжелой пневмонией и диареей превышали цифры больных с пневмонией средней степени тяжести и диареей в 2,9 раза ( $p=0,025$ ). Количество сывороточного FABP-2 во II группе увеличивалось в 7,7 раз ( $p=0,05$ ) в сравнении с контролем и в 4,6 раза ( $p=0,047$ ) относительно I группы. Корреляционный анализ выявил наличие достоверных прямых связей между значениями концентрации IL-6 и FABP-2 ( $r=0,613$ ); цифрами температуры тела с одной стороны и величинами IL-6 ( $r=0,69$ ) и FABP-2 ( $r=0,665$ ) – с другой (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционный анализ полученных показателей

Показатели	Сатурация, %	IL-6, пг/мл	t, C°	FABP-2, пг/мл
Сатурация, %			-0,727	
IL-6, пг/мл			0,697	0,613
t, C°	-0,727	0,697		0,665
FABP-2, пг/мл		0,613	0,665	

Достоверно выяснено, что чем выше температура, тем ниже сатурация. Это объясняется уровнем КТ.

Повышение содержания FABP-2 является показателем повреждения кишечника при заболеваниях тонкого кишечника как воспалительного, так и ишемического характера.

При лабораторном анализе крови больных было установлено, что значение концентрации FABP-2 в периферической крови у больных COVID-19 увеличивается и, следовательно, это говорит о деструкции эритроцитов.

Положительная корреляция между концентрацией IL-6, температурой тела и уровнем FABP-2 также свидетельствует о зависимости степени деструкции эритроцитов от тяжести течения болезни. Тропность к эритроцитам объясняется тем, что ACE-2, экспрессирующийся в большом количестве в тонком кишечнике и альвеолах легкого является рецептором для вируса, с помощью которого он проникает внутрь клетки [9]. При осуществлении вирусной инвазии происходит блокада, приводящая к снижению регуляции экспрессии ACE-2, результатом которого является избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2]. Бесконтрольное увеличение содержания альдостерона вызывает нарушение

водно-электролитного гомеостаза, что ведет к угнетению защитной функции ACE-2 и дальнейшим повреждениям кишечника [5].

В тонком кишечнике имеются фуриновые и сериновые протеазы, способные подвергать протеолизу булавовидный отросток оболочки вириона (S-spike) на участки S1 и S2 за счет направленного потока ферментов в место соединения этих сегментов [12]. Катализатором реакции выступает антимикробная пептидаза (TMPRSS2), осуществляющая гидролиз пептидной связи. Домен S1 за счет своего рецептора образует связь с пептидазным доменом ACE-2, а домен S2 формирует слияние с внешней стороной апикальной клеточной мембраны клетки [2]. Данное взаимодействие вирусных шипов с ACE-2-R позволяет SARS-CoV-2 прочно прикрепиться к энтероциту и проникнуть в его цитоплазму посредством эндоцитоза [5]. Далее происходят репликация вирусной РНК и блокада ACE-2-R большой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, что нарушает устойчивость и адекватность иммунного ответа в кишечнике, а также его функционирование в целом [2].

ACE-2 является также шапероном для мембранного транспортера аминокислот (BOAT1), обеспечивающий снабжение клетки аминокислотами. Поэтому частичная или полная блокада ACE-2-R сопровождается торможением активности BOAT1 и снижением всасывания аминокислот в тонкий кишечник, что приводит к исчезновению депо аминокислот и пеллагроидноподобным синдромам [2]. Наблюдается и дефицит триптофана, детерминирующий механизмы aberrантной активации mTOR – внутриклеточного белка, вызывающего развитие мышечных волокон, и нарушение экспрессии антимикробных пептидов клетками Панета тонкого кишечника. Снижение антимикробных пептидов вызывает расширение межклеточного пространства между энтероцитами, повышение их проницаемости, а также дефекты в составе кишечной микробиомы [5].

Можно предположить, что вирусы, поражая органы ЖКТ, убивают энтероциты, вызывая диарею.

**Заключение:** таким образом, в сыворотке крови у пациентов с SARS-CoV-2 были выявлены изменения содержания IL-6 и FABP-2, находящихся в зависимости с тяжестью течения патологии, что свидетельствует об участии этих молекул в патогенезе и деструкции энтероцитов, что может быть использовано в дальнейших исследованиях по диагностике и терапии больных с COVID-инфекцией.

**Выводы:** у пациентов, зараженных SARS-CoV-2, в сыворотке крови повышается уровень IL-6. Имеется статистически значимые различия между уровнями IL-6 в больных с разной степенью тяжести, у лиц с тяжелым течением заболевания была наибольшая концентрация IL-6.

Уровень FABP-2 имеет тенденцию к повышению у больных с разной степенью тяжести, имеется достоверные различия между уровнем FABP-2 тяжелобольных по сравнению с остальными.

При этом обнаружены прямые корреляционные связи между концентрациями IL-6 и FABP-2, IL-6 и температурой; FABP-2 и температурой ( $r=0,665$ ); IL-6 и MDA oxLDL.

#### **Литература:**

1. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – № 11(1). – С.7-20. – DOI:10.17816/clinpract26339
2. Бахарев С. COVID-19 и тонкая кишка //Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №.3. – С. 343-347.
3. Василевский И.В. Таргетная терапия в ревматологии: взгляд клинического фармаколога на ее безопасность // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018. – 2018. – С. 33-37.
4. Елифанцева Н.В. Уровень липополисахарид-связывающего белка при острых кишечных инфекциях и влияние интерлейкинов-1 $\beta$  и -10 на его синтез / Н.В. Елифанцева, А.Н. Емельянова, Э.Н. Калинина, Т.М. Караваяева // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101. – № 4. – С. 590-594.

5. Киселева М. А. Патофизиологические аспекты повреждения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 // Заметки ученого. – 2020. – №. 9. – С. 33-37.
6. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонов., Е.Л. Кривуша [и др.] // Здоровье Ребенка. – 2020. – №15(2). – С.133-144. – DOI:10.22141/22240551.15.1.2020.200598
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. Патогенетические взаимосвязи обмена высших жирных кислот и цитокинового профиля в пораженных участках кожи при псориазе / Т.М. Караваева, Б.С. Хышиктуев, Е.В. Фалько, П.П. Терешков, М.В. Максименя, Е.Е. Гергесова, О.К. Плотникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 1. – С. 065-070.
9. Содержание глутатиона в плазме крови у больных коронавирусной инфекцией / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Т.М. Караваева [и др.] // В сборнике: Актуальные проблемы патофизиологии. сборник научных статей научно-практической конференции. Чита, 2021. С. 85-87.
10. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases // Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology. – 2010. – Т. 58. – №. 2. – С. 162-168.
11. Xu H.; Diolintzi A., Storch J. Fatty acid-binding proteins: functional understanding and diagnostic implications. // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. –Vol. 22. – Iss. 6. – P 407-412. – DOI: 10.1097/MCO.0000000000000600

УДК: 616-092 : 616.89

Дубровина М.С.

**РОЛЬ КИНУРЕНИНА И ЕГО НЕЙРОАКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Был проведен анализ исследований и литературных источников, касающихся метаболизма триптофана и его нейроактивных производных, таких как: кинуреновая, хинолиновая, ксантуреновая кислоты и 3-гидроксикинуренин, которые образуются в результате кинуренинового пути. Показано, что главная роль в патогенезе шизофрении отводится кинуренину и его производным.

**Ключевые слова:** метаболизм триптофана; кинуренин; кинуреновая кислота; шизофрения.

Dubrovina M.S.

**THE ROLE OF KYNURENINE AND ITS NEUROACTIVE DERIVATIVES IN THE  
PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The analysis of studies and literature sources concerning the metabolism of tryptophan and its neuroactive derivatives, such as: kynurenin, quinoline, xanthurenic acid and 3-hydroxykynurenin, which are formed as a result of the kynurenine pathway, was carried out. It is shown that the main role in the pathogenesis of schizophrenia is assigned to kynurenine and its derivatives.

**Key words:** tryptophan metabolism; kynurenin; kynurenic acid; schizophrenia.

**Введение.** Триптофан является незаменимой аминокислотой, ее метаболизм может осуществляться по двум путям: метеооксииндолному в мозге и на периферии с образованием серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и мелатонина, а также в печени по основному, кинурениновому, с продукцией кинуренина и его нейроактивных производных, таких как



кинуреновая, хинолиновая, ксантуреновая кислоты и 3-гидроксикинуруенин, причастных к нейродегенерации.

**Цель.** Проанализировать литературные источники и данные проведенных исследований, связанных с метаболизмом триптофана и его производных в патологии у больных шизофренией.

**Методы исследования.** На основе литературных источников и уже имеющихся научных исследований за последние несколько лет был проведен и составлен анализ и литературный обзор полученных ранее результатов о роли триптофана и кинуренина в патогенезе шизофрении.

**Полученные результаты.** В ходе исследования соответствующей литературы был изучен вопрос о метаболизме триптофана и кинуренина в норме и при патологии. Кинурениновый путь метаболизма триптофана производит множество биологически активных метаболитов, в том числе важный окислительно-восстановительный кофактор никотинамиддинуклеотидфосфат (NAD<sup>+</sup>) и его восстановленные формы [1]. Усиление метаболизма триптофана с образованием его нейроактивных продуктов по кинурениновому пути в печени приводит к снижению доступности триптофана для синтеза серотонина в мозге. Это позволяет частично объяснить умеренную и переменную антидепрессантную активность этого предшественника серотонина [2].

На кинурениновый путь, включающий в себя две основные ветви, приходится около 95% метаболизма триптофана. В первой из них из L-кинуруенина под действием кинуренинаминотрансферазы (КАТ), которая в головном мозге преимущественно локализована в астроглиальных клетках, образуется эндогенный метаболит триптофана - кинуреновая кислота (KYNA). В миллимолярных концентрациях данный метаболит является блокатором  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионатных и каинатовых рецепторов, а в микромолярных концентрациях – блокатором N-метил-D-аспартатного рецептора (NMDAR), а также холинергического никотинового рецептора ( $\alpha 7nAhR$ ). Впоследствии KYNA не подвергается ферментативной деградации, а удаляется неспецифическим транспортером аминокислот. Эти особенности свидетельствуют о том, что астроциты, осуществляя катаболизм KYNA, контролируют ее внеклеточную концентрацию [3]. Повышенный уровень KYNA в спинномозговой жидкости и в префронтальной коре отмечался у пациентов с шизофренией. Проведенные на крысах исследования показывают взаимосвязь ухудшения когнитивных нарушений с фармакологически повышенным уровнем KYNA в головном мозге. Эта взаимосвязь была подтверждена исследованиями, отражающими модуляционную роль данного эндогенного метаболита при угнетении дофаминовых рецепторов. Таким образом, повышенные концентрации (KYNA) блокируют дофаминовые рецепторы в среднем мозге, в то время как пониженные уровни кинуреновой кислоты снижают активность этих нейронов [4].

В другой ветви предварительно разрушается индольное кольцо триптофана с помощью фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), далее под действием фермента кинуренин-3-монооксигеназы (КМО) происходит образование 3-гидроксикинуруенина, который далее метаболизируется в 3-гидроксиантраниловую кислоту с помощью кинурениназы. По данным проведенных исследований, 3-гидроксиантраниловая кислота обладает цитотоксическими свойствами, ее повышенная концентрация отмечалась в группе пациентов с шизофренией, причем количество значительно превышало норму [5]. В конечном итоге происходит образование промежуточного метаболита - хинолиновой кислоты (QUIN), которая впоследствии превращается в никотинамиддинуклеотидфосфат окисленную форму (NAD<sup>+</sup>) [6].

Расстройства спектра шизофрении включают в себя группу тяжелых психиатрических заболеваний, которые характеризуются рецидивирующими психотипическими расстройствами с серьезным нарушением когнитивных функций, при которых у человека могут возникать серьезные социальные отклонения [7].

О роли и влиянии кинуренина и его нейроактивных производных в патогенезе шизофрении было выдвинуто множество гипотез и проведено большое количество клинических исследований. В одном из таких исследований были измерены уровни кинуренина, кинурената и 3-гидроксикинуренина в одних и тех же образцах тканей мозга 30 пациентов с шизофренией из трёх корковых областей (область Бродмана 9, 10 и 19) и 31 одного контрольного субъекта. В результате была зарегистрирована повышенная концентрация кинуренина в области Бродмана 9 ( $35,2 \pm 28,0$  против  $22,4 \pm 14,3$  ммоль/мг белка;  $p < 0,05$ ) и в области Бродмана 19 ( $40,3 \pm 23,4$  против  $30,9 \pm 10,8$  ммоль/мг белка;  $p < 0,05$ ) [8]. Более подробные исследования кинуренинового пути и провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и/или нейротрофический фактор мозга (BDNF) были направлены на выявление взаимосвязи между ними и психиатрическими расстройствами у пациентов с шизофренией. Исследования проводили в группе людей, состоящей из 30 пациентов, у которых была диагностирована шизофрения, и 10 здоровых людей. При проведении данного исследования было выявлено влияние TNF- $\alpha$  на путь кинуренина у пациентов с хронической шизофренией, но не у здоровых людей, а связь между кинуренином и провоспалительными цитокинами может быть осложнена у пациентов с хронической шизофренией, пребывающих в стационаре [9].

Другие исследования были направлены на изучение маркеров кинуренина в лобной коре посмертно у пациентов с шизофренией. При проведении иммуногистохимического анализа было обнаружено повышенное скопление иммунопозитивных астроглиальных клеток в белом веществе у пациентов с шизофренией. Эти показатели также дополняют доказательства того, что изменения, происходящие в кинурениновом пути, а также концентрация метаболитов данного обмена, могут быть вовлечены в патогенез шизофрении и шизофреноподобных психозов [10].

**Выводы.** Проанализировав данные литературных источников можно сделать вывод, что кинуренин и его нейроактивные производные играют регулируемую роль в гомеостазе, а аномалии метаболизма кинуренина неразрывно связаны шизофреноподобными расстройствами и шизофренией. Изучение концентраций метаболитов кинуренина, их соотношение, а также взаимосвязь между ними представляют огромный интерес для современной психиатрии. Более детальное изучение данной проблемы может объяснить нейробиологические основы шизофрении, а также способствовать ранней диагностике заболевания, его прогнозированию и оценке эффективности проводимой лекарственной терапии.

#### **Литература:**

1. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – №. 1. – С. 35-41.
2. Wonodi I., Schwarcz R. Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia //Schizophrenia bulletin. – 2010. – Т. 36. – №. 2. – С. 211-218.
3. Linderholm K.R. et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia //Schizophrenia bulletin. – 2012. – Т. 38. – №. 3. – С. 426-432.
4. Miller C.L. et al. Alterations in kynurenine precursor and product levels in schizophrenia and bipolar disorder //Neurochemistry international. – 2008. – Т. 52. – №. 6. – С. 1297-1303.
5. Kegel M.E. et al. Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia //International Journal of Tryptophan Research. – 2014. – Т. 7. – С. IJTR. S16800.
6. Badawy A.A. B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects //International Journal of Tryptophan Research. – 2017. – Т. 10. – С. 1178646917691938.
7. Morrens M. et al. Blood-based kynurenine pathway alterations in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis //Schizophrenia Research. – 2020. – Т. 223. – С. 43-52.
8. Schwarcz R. et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia //Biological psychiatry. – 2001. – Т. 50. – №. 7. – С. 521-530.

9. Okamoto N. et al. Associations between the kynurenine pathway, proinflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in hospitalized patients with chronic schizophrenia: a preliminary study //Frontiers in Psychiatry. – 2021. – Т. 12.
10. Miller C.L. et al. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2, 3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia //Neurobiology of disease. – 2004. – Т. 15. – №. 3. – С. 618-629.

УДК: 616-092:616-005.1-08

Дутова С.В.

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ОКИСЛЕННОЙ  
И ВОССТАНОВЛЕННОЙ ФОРМ ЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ  
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучалось содержание окисленной и восстановленной форм цистеина в крови пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2. Для проведения исследования были выбраны пациенты с различной симптоматикой COVID-19, а также здоровые люди, в качестве группы контроля. В результате проведенного исследования была выявлена тенденция уменьшения концентрации восстановленной формы, тенденция увеличения окисленной формы с увеличением степени тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, цистеин, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов.

Dutova S.V.

**ASSESSMENT OF OXIDISED AND REDUCED FORMS OF CYSTEINE IN PATIENTS  
WITH CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional  
Education Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** The content of oxidised and reduced forms of cysteine in the blood of patients infected with SARS-CoV-2 virus was studied. Patients with various COVID-19 symptoms as well as healthy individuals as a control group were chosen for the study. The results of the study revealed a trend of decreasing concentration of the reduced form, a trend of increasing oxidized form with increasing disease severity.

**Key words:** COVID-19, cysteine, antioxidant protection, lipid peroxidation.

Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза в организме является одним из основных механизмов развития вирусных инфекций. Вирус изменяет гомеостаз клетки-хозяина, переводя клетку в состояние окислительного стресса, для того чтобы создать благоприятные условия его репликации, вызывая избыток активных форм кислорода (АФК) и дефицит глутатиона (GSH) [12].

Показано, что способность вирусов, в частности SARS-CoV-2, сливаться с поверхностью клеточной мембраны зависит от дисульфидно-тиолового баланса клетки [13, 17].

Низкомолекулярные аминокислоты (цистеин (Cys), цистеин-глицин (CysGly), глутатион (GSH), глутамат-цистеин (Glu-Cys) и гомоцистеин (Hcy)) играют важную роль в биохимических процессах, участвующих в ключевых механизмах ответа организма на COVID-19 [2, 6-7, 16].

Цистеин относится к группе серосодержащих аминокислот. В крови содержатся его окисленная и восстановленная формы в определенном соотношении. Аминокислота стабилизирует биологические мембраны, участвует в процессе детоксикации, связывая и удаляя токсины. В ходе метаболизма цистеина организм получает органическую серу, которая

необходима для синтеза эндогенных серосодержащих веществ. Восстановленный цистеин (CysFree) осуществляет защиту организма от оксидативного стресса.

GSH относится к основным внутриклеточным антиоксидантам, а глутатионилирование белков – это один из главных механизмов посттрансляционной регуляции их функции [3, 5, 18]. Предрасположенность к инфекциям дыхательных путей и кардиометаболические нарушения сопровождаются понижением уровня GSH [15, 19]. Показано, что дефицит GSH и Cys является независим фактором атеротромботических событий [4, 14]. GSH гидролизуется до Glu-Cys. Для синтеза GSH необходим Cys, который образовывается в том числе и в результате гидролитического расщепления белков, полученных из внеклеточной среды или синтезированных из Hcy по транссульфурированному пути. Hcy образуется из метионина через промежуточные соединения S-аденозилметионин и S-аденозилгомоцистеин и оказывает влияние на многие жизненно важные процессы, включая регуляцию экспрессии генов цитокинов, воспалительных белков и пролиферацию вирусных частиц [9-10]. При этом, гипергомоцистеинемия сопровождается активацией оксидативного стресса, развитием дисфункции эндотелия, тромбозами и активацией рецепторов 1-го типа к ангиотензину II. Вместе с тем, свободные радикалы, образующиеся в процессе окислительного стресса, снижают активность метионинсинтазы и бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы, что приводит к повышению уровня Hcy в плазме, замыкая порочный круг [8].

Несмотря на высокий интерес к COVID-19, его влияние на метаболизм аминотиолов практически не изучено.

**Цель:** определить содержание восстановленной (CysFree) и окисленной форм (CysOx) цистеина, а также их соотношения.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 43 человека с COVID-19, и 20 здоровых людей. Пациентам был выставлен диагноз в соответствии со Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, вер. 8.1 (01.10.2020) [1]. Основным критерием включения была подтвержденная первичная инфекция SARS-CoV-2. Критериями исключения явилось – наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной стадии онкопатологии и декомпенсированной почечной и печеночной недостаточности. Деление на группы осуществлялась по тяжести клинической картины пациентов. Первую исследуемую группу составили больные без проявления пневмонии, имеющие либо только положительный ПЦР-тест на COVID-инфекцию, либо проявления назофарингита. Вторую и третью группу образовали пациенты со среднетяжелым (КТ 1-2) и клинически тяжелым (КТ 3-4) течением пневмонии.

Фиксировали показатель уровня кислорода у пациентов каждой групп (SpO<sub>2</sub>) (табл. 1).

Таблица 1

Сатурация (SpO<sub>2</sub>)

Номер группы	Сатурация (SpO <sub>2</sub> %)
I (без признаков пневмонии)	97% (96,25; 97,75)%
II (пневмония средней степени тяжести)	95,50% (93,25; 97,20)%
III (тяжелая форма пневмонии)	94% (93,00; 97,20)%
IV (группа контроля)	99% (99,50; 98,50)%

Количество цистеина и его форм определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическая обработка данных представлена M±SD, независимые совокупности сравнивались с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, критический уровень значимости =0,05.

**Результаты исследования.** Самое высокое содержание цистеина было зафиксировано в группе контроля, у пациентов второй группы значения были приближены к контрольным. Достоверное уменьшение уровня цистеина относительно контрольной группы было зафиксировано у пациентов без признаков и с тяжелой формы пневмонии, кратность уменьшения – 1,5 раза (P=0,001, P=0,002 соответственно).

Показатель восстановленной формы (CysFree) цистеина относительно контрольной группы достоверно уменьшался в группе пациентов без признаков пневмонии, кратность уменьшения – 1,7 раза (P=0,002), в группе пациентов с пневмонией средней тяжести в 1,67 раза (P=0,001), в группе пациентов с тяжелым течением пневмонии в 5,6 раз (P=0,01).

Содержание окисленной формы цистеина (CysOx) в крови пациентов с COVID-19 достоверно увеличивалось относительно контрольной группы у пациентов со средней степенью тяжести пневмонии, кратность – 1,6 раза (P= 0,04), с тяжелой формой пневмонии, кратность – 1,4 раза (P= 0,02), при этом достоверное уменьшение было зафиксировано у пациентов без признаков пневмонии, кратность – 1,3 раза (P= 0,047).

Коэффициент отношения (CysFree/CysOx) восстановленной формы к окисленной форме уменьшался в I группе в 1,95 раза (P= 0,016), во II группе в 2,42 раза (P<0,001), в III группе в 9,3 раза (P<0,001).

Таблица 2

Содержание цистеина (Cys)

	<b>Общий цистеин (CysTotal) мкмоль/л</b>	<b>Восстановленный цистеин (CysFree) мкмоль/л</b>	<b>Окисленный цистеин (CysOx) мкмоль/л</b>	<b>Восстановленный цистеин/окисленный цистеин (CysFree/CysOx) мкмоль/л</b>
I группа	214,45±20,12 P1=0,001	120,39±13,05 P1=0,002	96,04±21,30 P1=0,047	1,35±0,43
II группа	323,57±75,37	123,83±11,25 P1=0,001	199,74±74,41 P1=0,04	0,69±0,22 P1=0,000037 P2=0,016
III группа	216, 31±109,46 P1=0,002	37,29±45,78 P1=0,01 P2=0,009 P3=0,001	171,39±71,56 P1=0,02	0,18±0,15 P1=0,000043 P3=0,049
IV группа	333,79±31,03	206,81±27,32	126,95±18,74	1,67±0,35

*Примечание:* P1-сравнение с контрольной группой, P2-сравнение с группой пациентов без признаков пневмонии, P3-сравнение между группами с тяжелым и средним течением пневмонии.

Мы можем предположить, что с увеличением степени тяжести пневмонии усиливается активность окислительных процессов в организме. На фоне этого в работу активно вовлекаются компоненты антиоксидантной защиты, в нашем случае восстановленного цистеина, поэтому его концентрация уменьшается, в меньшей степени у пациентов с пневмонией средней степени тяжести, в большей - у пациентов с тяжелой формой пневмонии. В связи с активным использованием восстановленного цистеина возрастает уровень окисленного цистеина с увеличением степени тяжести заболевания.

Таким образом, у пациентов с коронавирусной инфекцией без признаков пневмонии и у лиц с тяжелой формной пневмонии концентрация общего цистеина уменьшается. Концентрация восстановленной формы уменьшается у пациентов с пневмонией тяжелого течения. Уровень окисленной формы имеет минимальные значения у пациентов без пневмонии, максимальные - в крови лиц с пневмонией среднего и тяжелого течения. Отношения восстановленной формы к окисленной уменьшается с увеличением степени тяжести пневмонии.

**Литература:**

1. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник РАМН. – 2020. – № 75(4). – С.318–325. – doi: 10.15690/vramn1360.
2. Изменение фенотипа лимфоцитов при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, С.В. Измestьев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 51.
3. Коровин Е. В., Резвая А. А. Перспектива применения глутатиона и ацетилцистеина в качестве суплементарной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // ББК 53/57 Т 299. – 2020. – Т. 21. – С. 46.
4. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 13-19.
5. Мереуца И. и др. Особенности метаболизма глутатиона при COVID-19 // Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. – 2021. – Т. 70. – №. 2. – С. 137-142.
6. Морфофенотипические изменения миокарда крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, П.П. Терешков [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 145–150. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2> (дата обращения: 12.08.2018).
7. Содержание глутатиона в плазме крови у больных коронавирусной инфекцией / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Т.М. Караваева, М.В. Максименя, О.К. Плотникова / Актуальные проблемы патофизиологии : сборник научных статей научно-практической конференции. – Чита, 2021. – С. 85-87.
8. Turell L, Zeida A, Trujillo M. Mechanisms and consequences of protein cysteine oxidation: the role of the initial short-lived intermediates // Essays Biochem. – 2020. – № 17;64. – P. 55-66. – doi: 10.1042/EBC20190053.
9. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Максименя М.В., Цыбиков Н.Н. Индукция апоптоза лейкоцитов под влиянием аминотиолов в краткосрочной культуре клеток // Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 2. С. 98-106.
10. Функциональные свойства фибробластов в культуре под действием различных концентраций гомоцистеина / Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.В. Максименя [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 4. – С. 24–28.
11. Черняк Б. В. и др. COVID-19 и окислительный стресс // Биохимия. – 2020. – Т. 85. – №. 12. – С. 1816-1828.
12. Checconi P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternali A, Magnani M, Palamara AT, Nencioni L. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. // Int J Mol Sci. – 2020. – № 8;21(11). – P.4084. – doi: 10.3390/ijms21114084.
13. Fenouillet E, Barbouche R, Jones IM. Cell entry by enveloped viruses: redox considerations for HIV and SARS-coronavirus. // Antioxid Redox Signal. – 2007. – №9(8). – P.1009–1034.
14. Focks JJ, van Schaik A, Clappers N, van Dijk EG, van Oijen MG, Verheugt FW et al. Assessment of plasma aminothiols levels and the association with recurrent atherothrombotic events in patients hospitalized for an acute coronary syndrome: a prospective study. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2013. – vol. 51, no. 11. – P. 2187–2193.
15. Ghezzi P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. // International Journal of General Medicine. – 2011. – vol. 4. – P. 105–113,
16. Kryukov EV, Ivanov AV, Karpov VO, Vasil'evich Alexandrin V, Dygai AM, Kruglova MP et al. Association of Low Molecular Weight Plasma Aminothiols with the Severity of Coronavirus Disease 2019. // Oxid Med Cell Longev. – 2021. vol. 2021. – Article ID 9221693. – 10 pages. – doi.org/10.1155/2021/9221693
17. Lavillette D, Barbouche R, Yao Y, Boson B, Cosset FL, Jones IM. et al. Significant redox insensitivity of the functions of the SARS-CoV spike glycoprotein: comparison with HIV envelope. // J Biol Chem. – 2006. – № 7;281(14). – P. 9200-4. – doi: 10.1074/jbc.M512529200.

18. Musaogullari A., Chai Y.C. Redox regulation by protein S-glutathionylation: from molecular mechanisms to implications in health and disease. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – vol. 21, no. 21. – p. 8113.
19. Rochette L., Ghibu S. Mechanics insights of alpha-lipoic acid against cardiovascular diseases during COVID-19 infection. // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. vol. 22, no. 15. – P. 7979.

УДК: 616 – 092 : 577.19

Егорова Е.В., Измestьев С.В., Шовдра О.Л., Юдина Н.А., Краденов А.В.  
**АУТОАНТИТЕЛА К БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ  
В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Приведен обобщенный анализ результатов различных исследований роли аутоантител к биологически активным веществам в норме и патологии. Аутоантитела к естественным веществам-аутоантигенам выполняют регуляторную функцию, участвуют в элиминации биологически активных веществ и, тем самым, контролируют молекулярный гомеостаз организма.

**Ключевые слова:** аутоантитела, аутоантигены, регуляция биологических функций.

Egorova E.V., Izmestyev S.V., Shovdra O.L., Udina N.A., Kradenov. A.V.  
**AUTOANTIBODIES TO BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN NORM  
AND PATHOLOGY**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A generalized analysis of the results of various studies of the role of autoantibodies to biologically active substances in norm and pathology is given. Autoantibodies to natural substances-autoantigens perform a regulatory function, participate in the elimination of biologically active substances and, thereby, control the molecular homeostasis of the body.

**Key words:** autoantibodies, autoantigens, regulation of biological functions.

В течение минувших тридцати лет на кафедре патофизиологии масштабно проводились исследования по выявлению роли аутоантител к различным биологически активным веществам в многообразных экспериментальных моделях [1, 3, 6] и в клинике при различных заболеваниях [9, 10, 11, 12, 14, 15]. Особое внимание уделялось изучению патогенетической роли аутоантител при атеросклерозе [2, 11], тромботических состояниях [4, 5, 7, 13], болезнях сердечно-сосудистой системы [11], при воспалительных заболеваниях, особенно челюстно-лицевой области и ЛОР-органов, как наиболее подверженных инфекционно-воспалительным процессам [10, 15]. Регуляция аутоантителами иммунных и воспалительных процессов слизистых оболочек и кожи заслуживает особого внимания, так как эти ткани являются основным барьером между внутренней средой организма, нормальной микрофлорой и патогенными микроорганизмами окружающей среды [9, 10, 14].

На основании полученных данных можно сделать следующие общие выводы.

1. У здоровых лиц и интактных животных во всех исследуемых биологических жидкостях: ротовая жидкость, слезная жидкость, назальный секрет, слезная жидкость, внутриглазная жидкость и сыворотка/плазма крови путем ELISA-метода или ИФА, а также при проточной цитофлуориметрии закономерно обнаруживаются в низких концентрациях аутоантитела к про- и противовоспалительным цитокинам [12], нейроантигенам, белкам теплового шока [2], дефензинам, эндотелину, молекулам адгезии [9, 14, 15], различным компонентам

системы гемостаза [4, 5, 7, 13], к окисленным липопротеинам низкой плотности [11], к модифицированным гомоцистеином белкам [1, 6, 8, 12] и т.д.

2. Доказано, что в биологических секретах и транссудатах аутоантитела представлены классом SIgA а в плазме/сыворотке крови – IgG [10, 15].
3. Большинство аутоантител способны нейтрализовать биологическую активность аутоантигенов, образуя с ними иммунные комплексы. Тем самым аутоантитела выступают как регулятор функции биологически активных веществ и являются одним из естественных механизмов их элиминации [1, 4, 5, 9].
4. Доказано, что некоторые аутоантитела, в основном IgG класса, к таким аутоантигенам как эндотелин-1, факторы свертывания крови: тромбин, протромбин, X/Ха, IX/IXа, обладают абзимными свойствами [9, 14, 15], что позволяет элиминировать данные аутоантигены без образования классических иммунных комплексов и без затрат эффекторных механизмов иммунитета.
5. В подавляющем большинстве случаев в острый период заболевания в клинике или первые часы после воздействия стрессующего фактора в эксперименте уровень аутоантител снижается, вплоть до исчезновения. А в последующие дни – увеличивается и значительно превышает исходный уровень. Такая динамика аутоантител может свидетельствовать об их потреблении и включении в иммунные комплексы в острый период заболевания или эксперимента. А увеличение – отражает иммуностимулирующий эффект аутоантигенов, количество которых возрастает после стресс-воздействия [4, 5, 8, 10, 15].
6. В специальных исследованиях показано, что моноклональные аутоантитела к фибрину, иммобилизованные на поверхности нейтрофилов посредством Fc-фрагмента, способны ориентировать нейтрофилы к тромбу и тем самым усиливать лейкофибринолиз [5].

Таким образом, проведенные на кафедре патофизиологии многочисленные исследования доказывают роль иммунной системы как регулятора различных параметров гомеостаза организма. Аутоантитела к биологически активным веществам осуществляют контроль различных функций организма на молекулярном уровне, эффективно дополняя нервную и эндокринную регуляторные системы. И рассмотрение патогенеза различных заболеваний с участием биологически активных веществ: цитокинов, факторов свертывания и других медиаторов невозможно без оценки роли аутоантител к ним.

#### **Литература:**

1. Аутоантитела к альбумину, модифицированному гомоцистеином, в эксперименте / С.В. Измestьев, Е.В. Фeфелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – №1. – С. 136-140. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
2. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Проблемы клинической медицины. – 2009, №1 (19). – С. 110-117.
3. 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. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник, М.И. Рудник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982, Т.93, №5. – С. 8.
5. Иммунный механизм регуляции гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Гематология и трансфузиология. – 1986, Т.31, №2. – С. 23-28.
6. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фeфелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков // Иммунология. – 2015, Т.36, №5. – С. 280-283.
7. 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.



8. Ответ иммунной системы на модификацию аминокислотами белковых структур организма [Электронный ресурс] / Е.В. Фёфелова, С.В. Измestьев, Н.Н. Цыбиков, П.П. Терешков // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №2. – С. 101-111. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>
9. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021, Т.97, №1. – С. 34-40.
10. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите / Н.Н. Цыбиков, Е.Т. Доманова, В.В. Зобнин, М.Ю. Игнатов, Е.Ю. Масло, Н.В. Исакова // Российский стоматологический журнал. – 2012, №1. – С. 40-42.
11. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е.В. Фёфелова, Б.С. Хышиктуев, М.В. Максименя, П.П. Терешков, С.И. Михайличенко, Н.Н. Цыбиков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013, №1. – С. 6-8.
12. Содержание цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином, у никотинзависимых лиц / Е.В. Фёфелова, С.В. Измestьев, П.П. Терешков, А.А. Дутов, А.В. Мартынова, Н.Н. Цыбиков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. - №1. – С. 22 – 24.
13. 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.
14. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при атопическом дерматите при обострении и ремиссии / И.В. Петрищева, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фёфелова, П.П. Терешков // Клиническая дерматология и венерология. – 2015, Т.13, №1. – С. 68-70.
15. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and  $\alpha$ -defensins / N.N. Tsybikov, E.V. Egorova, E.V. Fefelova, B.I. Kuznik, E. Magen // Allergy and asthma proceedings. – 2016, V.37, №1. – P. 35-42.

УДК 616.12-008.311.1

Зайцева Е.Д., Дутова С.В.

**СОДЕРЖАНИЕ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И ЭРИТРОПОЭТИНА  
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучалась содержание форменных элементов крови и эритропоэтина в сыворотке крови у пациентов с различной стадией эссенциальной артериальной гипертензии. Проводили общий анализ крови, уровень эритропоэтина определяли методом проточной цитометрии. Показано, что количество эритроцитов и эритропоэтина зависит от стадии артериальной гипертензии. Установлена тенденция к повышению уровня гемоглобина при увеличении стадии артериальной гипертензии. Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, а также скорость оседания эритроцитов статистически не отличалось от аналогичных параметров группы контроля.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эритропоэтин, эритроцитоз.

Zaytseva E.D., Dutova S.V.

**THE CONTENT OF COMPLETE BLOOD AND ERYTHROPOIETIN IN BLOOD SERUM  
PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The content of blood cells and erythropoietin in the blood serum of patients with various stages of essential arterial hypertension was studied. A complete blood count was performed, the

level of erythropoietin was determined by flow cytometry. It has been shown that the number of erythrocytes and erythropoietin depends on the stage of arterial hypertension. A tendency to an increase in the level of hemoglobin with an increase in the stage of arterial hypertension was established. The content of leukocytes, platelets, as well as the erythrocyte sedimentation rate did not statistically differ from similar parameters in the control group.

**Key words:** Arterial hypertension, erythropoietin, mechanism of action erythrocytosis.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которое зачастую приводит к таким инвалидизирующим осложнениям как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная и почечная недостаточность [5].

Одним из механизмов патогенеза АГ, как известно, является эндотелиальная дисфункция, связанная с повышением уровня эндотелина, приводящего к стойкому вазоспазму [10], сопровождающемуся недостаточным притоком кислорода к органам и тканям, что по механизму обратной связи активизирует гемопоэз [6]. Артериальная гипертензия сопровождается развитием нефропатии [2], что в свою очередь приводит к избыточной выработке в юктагломерулярном аппарате почек эритропоэтина, стимулирующего эритропоэз в красном костном мозге. При этом в регуляции эритропоэза участвует не только эритропоэтин [1], но и интерлейкины-3,-6, и ИЛ-11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и стволовоклеточный фактор Стила [3, 7, 9].

Повышение количества красных кровяных телец у пациентов с АГ может способствовать увеличению вязкости крови, что сопровождается повышенным образованием сладжей, развитием капиллярно-трофической недостаточности, и, как следствие, усилением повреждения таких органов-мишеней как сердце, головной мозг и почки [8].

**Цель работы.** Изучить содержание основных форменных элементов периферической крови и эритропоэтина в сыворотке крови больных с различной стадией эссенциальной артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией I-III стадии, мужского пола, не курящих, средний возраст которых составил  $47 \pm 11,5$  лет. Критериями исключения из исследования явились: наличие симптоматической артериальной гипертензии, острые и хронические заболевания почек иного генеза, эритроцитоз, онкологическая патология, включая онкологические заболевания почек, печени и селезенки, а также анемии любого генеза.

Обследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от стадии, степени АГ и группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений: 1-я группа – лица с АГ I стадии, 1 степенью повышения АД, риск 1-2 ( $n=20$ ); во 2-ю группу распределены пациенты с АГ II стадии, 2-3 степенью повышения АД, риск 3 ( $n=20$ ); 3-ю группу составили пациенты с АГ III стадии, 2-3 степенью повышения АД, риск 4 (очень высокий риск с наличием ХСН I-II ФК по NYHA) ( $n=20$ ). Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу, не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию. Исследование проводилось на базе НУЗ «Дорожная Клиническая больница на станции Чита-2 ОАО РЖД».

Исследование проводилось с информированного согласия испытуемых, после подписания ими формы добровольного информированного согласия.

Стационарное обследование всех пациентов проводилось по единому алгоритму, который включал в себя стандартные клинико-лабораторные исследования, включая общий анализ крови, пробу Реберга, ЭКГ, эхокардиографию. Уровень эритропоэтина определяли методом проточной цитометрии (набор Human Growth Factor Panel (13-plex) with Filter Plate, США).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics. Для оценки значимости полученных результатов применялся

непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционные взаимоотношения оценивались по методу Спирмена. Статистическая достоверность оценивалась при  $p < 0,05$  [4].

**Результаты.** Количество эритроцитов в общем анализе крови статистически значимо отличалось у всех обследуемых, по сравнению с показателями группы контроля, и было максимальным у пациентов с АГ III стадии  $-5,6 \pm 0,51 \times 10^{12}/л$  против  $4,2 \times 10^{12}/л$  у здоровых лиц ( $p=0,00001$ ). При этом относительно содержания гемоглобина наблюдалась лишь тенденция к его росту: у группы контроля –  $130,5 \text{ pg/ml}$ ; при АГ I стадии –  $135,55 \text{ pg/ml}$ ; при АГ 2 стадии –  $143,55 \text{ pg/ml}$ ; при АГ 3 стадии –  $160,5 \text{ pg/ml}$ . Уровень эритропоэтина в сыворотке крови было выше у пациентов с АГ III стадии в 2,98 раз по сравнению с его уровнем здоровых лиц:  $554,97 \pm 21,19 \text{ pg/ml}$  и  $186,64 \pm 72,57 \text{ pg/ml}$ , соответственно ( $p=0,000001$ ). Общее число лейкоцитов и тромбоцитов, а также скорость оседания эритроцитов по данным общего анализа крови статистически значимо не отличалось у пациентов исследуемых групп. Уровень эритропоэтина сыворотки крови имел прямую корреляционную связь с количеством эритроцитов (0,967), тромбоцитов (0,803) и уровнем гемоглобина (0,773), при этом в нашем исследовании не обнаружено корреляции между концентрацией данных форменных элементов, эритропоэтина и функциональным состоянием почек.

**Заключение.** Содержание гемоглобина, эритроцитов, а также эритропоэтина в сыворотке крови пациентов зависит от стадии артериальной гипертензии. Наибольших значений данные показатели достигают у лиц с АГ III стадии, 2-3 степенью повышения АД, при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Это, вероятно, связано с поражением почек, являющихся органом-мишенью при артериальной гипертензии. Выраженная эндотелиальная дисфункция на фоне АГ способствует развитию гипоксии почек, которая активизирует выработку интерстициальными фибробластами избыточного количества эритропоэтина, стимулирующего эритропоэз в красном костном мозге. Повышение количества красных кровяных телец у пациентов с АГ может способствовать увеличению вязкости крови, нарушению микроциркуляции, гипоксии и усилению повреждения таких органов-мишеней как сердце, головной мозг и почки.

#### **Литература:**

1. Варламова О.Н., Червяковская О.Д. Эритропоэтин и его биологическая роль // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 61-69.
2. Гипертоническая нефропатия: принципы диагностики и лечения / И.В. Логачева, Н.И. Максимов, Ю.В. Черных, [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (48). – С. 42-45.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов // Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова. – 1987. – Т. 73, № 4. – С. 498-505.
4. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – №1. – С. 140-150.
5. Поиск новых маркеров развития кардиомиопатии, как путь к решению одной из медико-социальных проблем / А.В. Патеюк, М.В. Максименя, Т.М. Караваева, Ю.В. Бакалова, М.С. Жилиева, П.П. Терешков // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8-2. – С. 81-86.
6. Радаева О.А, Симбирцев А.С. Особенности циркадианного ритма синтеза эритропоэтина у больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 9. – С. 25-30.
7. Роль белков GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции липидного спектра, женских половых гормонов и перекисного окисления липидов у женщин с и без гипертонической болезни / Е.С. Гусева, Б.И. Кузник, Ю.Н. Смоляков [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 3 (40). – С. 42-50.

8. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств / А.Ю. Шаманаев, О.И. Алиев, А.М. Анищенко. [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2016. – 4 (132). – С. 97–102.
9. Содержание цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином у никотинзависимых лиц / Е.В. Фефелова, С.В. Измestьев, П.П. Терешков [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 22–24.
10. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Д.В. Захаров [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49–55.

УДК: 616-092.616.1

Иванова Е.Г., Потемина, Т.Е., Шевченко Е.А.

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ –  
КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНИУМ. ОСОБЕННОСТИ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕКОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ  
ЗАПАДНОЙ СИБИРИ**

*Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего  
Образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Резюме.**

**Актуальность.** В настоящее время метаболический синдром продолжает занимать одну из лидирующих позиций, являясь предиктором большинства сердечно-сосудистых событий.

**Цель исследования** - изучить особенности метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено, что МС наблюдался у всех пациентов, включенных в настоящее исследование. Для пациентов с АГ, проживающих в суровых климатогеографических условиях, МС представлен трех, четырех и пяти компонентными комбинациями. Для женщин в возрасте 30-38 лет, проживающих в высоких широтах МС представлен 4-х компонентной комбинацией элементов. При этом у большей половины женщин данной возрастной группы (63%) в анамнезе есть такое заболевание, как СД 2 типа. Четырех- и пятикомпонентные варианты МС характерны также для женщин с АГ 2 и 3 ст., трёхкомпонентный МС в 52,63% случаев регистрировался у мужчин с АГ 1 ст.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; метаболический синдром; мужчины; женщины.

**Summary. Relevance.** Currently, the metabolic syndrome continues to occupy one of the leading positions, being a predictor of most cardiovascular events.

**The purpose of the study** was to study the features of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension in the Far North.

**Results.** The study revealed that MS was observed in all patients included in this study. For patients with hypertension living in harsh climatic and geographical conditions, MS is represented by three, four and five component combinations. At the same time, for women aged 30-38 years old, living in high latitudes, MS is represented by a 4-component combination of elements. At the same time, more than half of women in this age group (63%) have a history of a disease such as type 2 diabetes. Four- and five-component variants of MS are also typical for women with AH of 2 and 3 degrees, three-component MS in 52.63% of cases was recorded in men with AH of 1 degree.

**Key words:** arterial hypertension; metabolic syndrome; men; women.

**Введение.** История изучения метаболического синдрома (МС) уходит своими корнями в 20-е годы прошлого столетия, когда впервые ученые обратили внимание на сочетание таких

комбинаций у пациентов, как гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, ожирение и нарушение углеводного обмена [1]. МС описывали как «синдром избытка», имея ввиду сочетание АГ и сахарного диабета (СД) - А. Mehnert и Н. Kuhlmann, немецкий ученый А. Regenaer называл МС «синдромом хорошей жизни» («good life syndrome»), подразумевая, что МС развивается чаще у жителей Запада, для которых характерно употребление высококалорийной пищи и малоподвижный образ жизни [2,3].

Актуальность проблемы МС, или как можно встретить в литературе синдром X или «смертельный квартет» связана с тем, что он остается одной из причин развития сердечно-сосудистых катастроф у таких пациентов. МС – это целый комплекс, основными элементами которого являются абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия, дислипидемия. Все эти компоненты лежат в основе патофизиологической сущности развития инсулинорезистентности (ИР), дисфункция которой становится причиной развития каскада типовых патологических процессов [4-5].

Проблема метаболических нарушений довольно остро стоит не только для людей, проживающих на европейской территории, но и для населения в суровых климатогеографических зонах, таких как территории Крайнего Севера [6-7]. Вопросы развития «болезней цивилизации» среди разных этнических групп приобрели свою актуальность еще в конце 60-х годов 20 века. Связано это с тем, что жители Крайнего Севера очень редко страдали такими «недугами», как АГ, СД, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), имея, по мнению учёных того времени, «природную защищенность» [8]. Как известно, суровые условия Крайнего Севера накладывают отпечаток на все процессы жизнеобеспечения, формируя особый тип метаболизма, который получил название «полярный или северный» тип метаболизма. Исторически сложилось, что для людей, проживающих в экстремальных климатогеографических условиях, характерен именно белково-жировой тип питания, в отличие от населения европейской территории, где доминирует углеводный тип. Однако, массовое освоение территорий Крайнего Севера в середине 20 века, не могло не сказаться на рационе питания не только коренных жителей, но и пришлого населения [8-10].

Увеличение распространенности МС в популяции пришлого населения Севера, его взаимосвязь с АГ, гендерными отличиями обусловило актуальность настоящего исследования.

**Цель** – изучить особенности метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера (Западной Сибири).

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 308 пациентов, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера: мужчин – 142 человека (46,1%), женщин – 166 человек (53,9%). Характеристика антропометрических и биохимических параметров пациентов, принявших участие в исследовании представлена в таблице № 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов.

Показатель/ Indicator	Мужчины (n=142)	Женщины (n=166)
Возраст, годы	39+/-7,1	38+/-9,3
Рост, м	1,78 [1,75; 1,79]	1,69[1,65;1,7]
Вес, кг	78 [71; 82]	68 [65; 72]
ИМТ, кг/м <sup>3</sup>	29,3 [28,12; 31,3]	27,6 [25,9; 30,7]
Курение, n (%)	31 (21,83)	9 (5,42)
САД, мм.рт.ст.	137+/- 14,2	139+/-12,6
ДАД, мм.рт.ст.	83 +/- 2,5	88+/-3,7
ЧСС, уд/мин.	66,8+/-10,7	71+/- 12,1
ОХС, ммоль/л/	5,62 [5,39; 6,13]	6,1 [5,8; 6,4]
ТГ, ммоль/л/	1,3 [1,29; 1,76]	1,4 [1,31; 1,77]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,89+/- 1,26	3,75+/-1,5

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,32; 1,5]	1,3 [1,29; 1,47]
Глюкоза крови, ммоль/л	6,1 [5,86; 6,8]	5,7 [5,53; 6,4]
Сопутствующая патология, n (%)	127 (89,44)	142 (85,54)
СД 2 типа, n (%)	37(26,06)	94 (56,62)
Семейный анамнез по СД 2 типа, n (%)	19(13,38)	77(46,4)

*Критерии включения в исследование по МС [12-13].* Наличие у пациента одного основного критерия – абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и двух дополнительных критериев: АГ АД >140/90 мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л; снижение концентрации ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин; повышение концентрации ХС ЛНП >3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак - глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе - глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

**Статистический анализ** проведен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 19. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (МКИ) (25%-75%). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Различия между группами, с учетом характера распределения, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, имеющих нормальное распределение. Анализ количественных признаков в условиях неподчинения данных закону нормального распределения проводился с использованием критерия Уилкоксона для парных совокупностей и U- теста Манна-Уитни для независимых совокупностей. Для малых выборок использовали точной критерий Фишера. Статистически значимым считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.**

- Цель первого этапа настоящего исследования – анализ встречаемости основных компонентов МС у пациентов с АГ, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера. Нами выявлены три основных варианта МС, характерные для пациентов с АГ:
  - ОТ > 94 см у мужчин и >80 см у женщин + уровень АД > 140/90 мм рт. ст. + увеличение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л. – наблюдалось в 31,8% случаях.
  - ОТ > 94 см у мужчин и  $\geq$ 80 см у женщин + уровень АД > 140/90 мм рт. ст. + снижение показателей ХС ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин + увеличение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л - в 45,1 случаях.
  - ОТ > 94 см у мужчин и >80 см у женщин + уровень АД > 140/90 мм рт. ст. + снижение показателей ХС ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин + увеличение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л +повышение уровня глюкозы натощак\* – такое сочетание компонентов МС встречалось в 23,1 % случаях у всех пациентов, принимавших участие в исследовании. (\*-далее по тексту без указания пороговых величин).
- Задачами второго этапа исследования – изучить сочетание основных компонентов МС в зависимости от возраста пациентов с АГ. В каждой возрастной группе были определены основные показатели МС и частота их встречаемости, что позволило вывести «соотношение» показателей МС, характерных для пациентов с МС. Такое соотношение в каждой группе, можно представить, как 3:4. Так для 1 –й группы пациентов с АГ (30-38 лет) основные компоненты МС представлены следующим образом: ОТ+ТГ+ХСЛПВП – частота встречаемости такой комбинации составила 35%; ОТ+ТГ+ХСЛПВП+Глюкоза – 65%, соответственно ( $p=0,0008$ ). Для пациентов с АГ 2- группы (39-48 лет) МС представлен следующим образом: ОТ+АД+ХСЛПВП- 43% и ОТ+АД+ТГ+ХСЛПВП – 57% случаев, соответственно ( $p=0,0005$ ).
- Третий этап настоящего исследования - изучение вариантов МС у пациентов с АГ в зависимости от пола и степени АГ. МС, представленный сочетание таких компонентов, как ОТ+АД+ТГ, встречающийся в 52,63% случаях, характерен для мужчин с АГ 1 ст. ( $p=0,0003$ ).

Второй и третий вариант МС (60% и 65,96%, соответственно): ОТ+АД+ХСЛПВП+ТГ и ОТ+АД+ТГ+ХСЛПВП+Глюкоза характерен для женщин с АГ 2 и 3 ст. ( $p=0,00013$ ,  $p=0,0009$ , соответственно).

**Выводы.**

1. Частота встречаемости и наиболее статистически значимые варианты МС у пациентов с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, представлены трех, четырех и пяти компонентными комбинациями: 31,8%, 45,1%, 23,1%, соответственно.
2. Для женщин, в сравнении с мужчинами, в возрасте 30-38 лет, проживающих в высоких широтах МС представлен 4-х компонентной комбинацией элементов. При этом у большей половины женщин данной возрастной группы (63%) в анамнезе есть такое заболевание, как СД 2 типа.
3. Четырех- и пятикомпонентный вариант МС характерен именно для женщин с АГ 2 и 3 ст., тогда как трёхкомпонентный МС в 52,63% случаев регистрировался у мужчин с АГ 1 ст.

**Литература:**

1. Метаболический синдром. Учебное пособие / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов, Н.Л. Шапорова, Ю.А. Фоминых, Р.М. Ниязов – СПб., 2017. – 60 с.
2. Волков, В.П. Метаболический синдром: история вопроса / В.П. Волков // *Universum: медицина и фармакология.* – 2017. – Т. 38, № 4. – С. 36-45.
3. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е.Ройтберга. М54 пресс-информ, 2007. - 224 с.: ил. ISBN 5-98322-253-8.
4. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 6, 134: 73-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16 (4): 4-10, doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
6. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):3852. doi:10.15829/1560-4071-2020-3852.
7. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.*2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
8. Симонова Г. И., 12. Печенкина Е. А., Щербакова Л. В. и др. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири. Тезисы докладов конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома" Москва 2006;17.
9. Хаснулин В. И., Бойко Е. Р., Хаснулина А. В. Основы традиционных рационов питания коренных жителей Севера. Мат-лы международной конф. "Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера" Ханты-Мансийск 2005; 265-7)
10. Небесных А. Л. Особенности проявлений метаболического синдрома в разных этнических группах. // *Сибирский медицинский журнал.* –2013. – № 7. – С.19-23.
11. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке. // *Вестник РАМН.* – 2012. – Т. 67. – №. 1. – С. 66-74.
12. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2019. — Т. 18. — №1. — С. 5-66.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М.,

Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>

УДК: 616-005.1-08-053.2:616.9

Игнатьева А.В., Цыбиков Н.Н.,  
Соктоева Н.С., Сибира О.Ф.

**ГЕМОСТАЗ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С COVID-19**  
*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Проведена оценка системы гемостаза с использованием глобального теста тромбодинамики у детей, родившихся от матерей с короновирусной инфекцией. Данный метод является более чувствительным, позволит сделать прогноз на развитие возможных осложнений и провести их своевременную профилактику.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, тромбодинамика, гемостаз, оценка свертывания.

Ignatyeva A.V., Tsybikov N.N., Soktoeva N.S., Sibira O.F.  
**HEMOSTASIS IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH COVID-19**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** The hemostasis system was assessed using a thrombodynamic test in children born to mothers with coronavirus infection. This method is more sensitive and will make it possible to predict the development of possible complications and carry out their timely prevention.

**Keywords:** children, COVID-19, thrombodynamics, hemostasis, coagulation assessment.

В марте 2019 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19, вызванной бета-коронавирусом SARS-CoV-2, которая поражает людей любого возраста, в том числе беременных женщин и детей. Беременные женщины оказались в зоне повышенного риска инфицирования, так как иммуносупрессия и другие физиологические изменения во время беременности способствуют высокой восприимчивости организма женщины к патогенам. Сама беременность и роды не влияют на течение COVID-19, но присоединение инфекции может осложнять течение гестации, вызывая респираторный дистресс-синдром, преждевременные роды, выкидыш и антенатальную гибель [3].

По данным литературы зарегистрированы единичные случаи неблагоприятных исходов у новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19. Трансмиссия COVID-19 к новорожденному возможна через воздушно-капельный, контактно-бытовой и фекально-оральный путь. Вертикальная передача - от женщины к ребенку до или во время родов остается дискуссионной. По данным Villar J. и соавт. (2021) 13% новорожденных от женщин с положительным результатом теста также дают положительный результат [6].

В патогенезе COVID-19 роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа ACE2, экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем. В первую очередь легких, а также кишечника, почек, сосудов и слизистой оболочкой ротовой полости, что объясняет разнонаправленное действие вируса, которое запускает иммунное воспаление, отягощающее течение инфекции [4]. Тяжелая форма данной инфекции отражает сочетание сосудистой дисфункции, тромбоза и нерегулируемого воспаления. Ведущую роль в механизме развития COVID-19 играют локализованное микрососудистое воспаление и нарушенное высвобождение цитокинов, вызывающих повышенную проницаемость сосудов и протромботические состояния [7].

В поддержании сосудистого гемостаза важным фактором является эндотелий, который продуцирует несколько противовоспалительных и антитромботических факторов, таких как:



антитромбин, протеогликан сульфата гепарина, тканевой фактор, ингибитор пути тканевого фактора, фактор VIIa, оксид азота, простагландин I<sub>2</sub>, фактор фон Виллебранда. Системное воспаление и прямая инфекция эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 могут вызывать тромбовоспаление, приводящее к тромбозам и тромбозам у пациентов с COVID-19. Эндотелиальная дисфункция, вызванная воздействием вирусной инфекцией может являться одним из основных факторов патогенеза тромбозов и тромбозов при COVID-19 [5]. Таким образом, особым свойством вируса SARS-CoV-2 является тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита, который влечет за собой ряд характерных нарушений свертывающей системы крови, в том числе и во время беременности [1]. Это может потенциально оказывать влияние на состояние плода и новорожденного, что является актуальным вопросом на сегодняшний день.

В неонатальном периоде система гемостаза претерпевает ряд изменений, которые делают ее менее стабильной при любых неблагоприятных воздействиях. Инфекционно-воспалительный процесс может привести к нарушению равновесия коагуляционных и антикоагулянтных факторов в системе гемостаза новорожденного ребенка. Современные интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбодинамика, позволяют наиболее полно оценить состояние свертывающей системы крови [2].

Целью данного исследования явилось изучение состояния системы гемостаза у детей, рожденных от женщин с COVID-19.

Исследование проведено на базе ГУЗ Краевая детская клиническая больница отделения патологии новорожденных и детей раннего возраста и Биохимическая лаборатория диагностической поликлиники Клиники ЧГМА. Оценивались показатели гемограммы, активность АСТ, АЛТ, концентрация билирубина, С реактивного белка, общего белка сыворотки крови. Состояние коагуляционного звена гемостаза исследовали с помощью коагулограммы и глобального теста «Тромбодинамика». Определялись следующие параметры тромбодинамики: скорость (V, мкм/мин), время задержки роста сгустка (Tlag, мин), начальная скорость роста сгустка (Vi, мкм/мин), наличие/отсутствие спонтанных сгустков в объеме плазмы (показатель гиперкоагуляции). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-6.0», Microsoft Excel 2010 в соответствии с принципами доказательной медицины с учетом t-теста с различными дисперсиями и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Обследовано 50 детей, родившихся от матерей с короновирусной инфекцией, средний возраст которых составил  $1,9 \pm 0,2$  мес, из них 60% (n=30) мальчиков и 40% (n=20) девочек. Группу сравнения составили 10 соматически здоровых пациентов, средний возраст  $2,1 \pm 0,4$  мес, 50% (n=5) мальчиков и 50% (n=5) девочек.

При анализе данных гемограммы в первой группе отмечалось в 18% (n=9) случаев лимфоцитоз, в 22% (n=11) лимфопения, у 20% (n=10) младенцев зарегистрирована эозинофилия, в 50 % (n=25) наблюдений отмечалось повышение количества тромбоцитов. Во второй группе показатели гемограммы соответствовали норме. В биохимическом анализе крови у детей основной группы в 66% (n=33) отмечалось повышение АСТ выше 100 Ед при нормальных значениях АЛТ, в 64% (n=32) диагностирована пролангированная гипербилирубинемия за счет увеличения показателя прямого билирубина. Достоверных изменений показателей С реактивного белка и общего белка не обнаружено. В коагулограмме у детей, рожденных от матерей с COVID-19 отмечалось нарушение гемостаза за счет увеличения АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и тромбинового времени (при нормальных значениях МНО и ПТВ) у 30% (n=15) детей.

Метод тромбодинамики показал статистически достоверное повышение скорости роста сгустка в основной группе  $V-57,4 \pm 5,2$  мкмк/мин против  $V-31,6 \pm 5,1$  мкмк/мин группы сравнения ( $p=0,002$ ). Начальная скорость роста сгустка в основной группе также существенно выше  $V_i-67,8 \pm 3,5$  в сравнении со 2 группой  $V_i-49,8 \pm 3,8$  мкмк/мин ( $p=0,003$ ). Спонтанные

сгустки наблюдались в основной группе в 95% случаев. Время появления спонтанных сгустков в основной группе в среднем составило  $9,1 \pm 1,1$  мин. В группе сравнения спонтанные сгустки зарегистрированы у 30% пациентов и время их появления составило  $1,6 \pm 0,6$  мин ( $p=0,001$ ). Значимой разницы между задержкой роста (1 группа  $1,7 \pm 0,1$  мин. и 2 группа  $1,6 \pm 0,2$  мин.) и плотностью сгустков (основная группа  $20807 \pm 1178$  усл.ед. и  $19979,1 \pm 1888$  усл.ед. группа сравнения) не выявлено.

Из результатов данного исследования, можно прийти к выводу, что у детей, родившихся от матерей с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 имеются гиперкоагуляционные нарушения системы гемостаза. Выявленные изменения обуславливают состояние повышенной тромботической готовности. Скрининговые тесты коагулограммы не всегда позволяют оценить истинную картину состояния коагуляционного звена гемостаза. Тест тромбодинамики является более высокочувствительным и позволяет заметить изменения на более ранних стадиях.

Таким образом, тест тромбодинамики может быть рекомендован в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у детей, рожденных от женщин с COVID-19.

#### **Литература:**

1. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Денисова Ю.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): принципы организации акушерской помощи в условиях пандемии // Акушерство и гинекология. 2020. №5. С. 22–33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.22-33>.
2. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза. / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - №13(2). – С.65-76
3. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы // Акушерство и гинекология. 2020. No 5. С. 6–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>.
4. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4): E372. doi:10.3390/v12040372
5. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021 May 12;22(10):5131.
6. Villar J., Ariff S., Gunier R.B., et al. Covid-19 in pregnancy is associated with substantially higher maternal morbidity, mortality, preterm birth and severe neonatal complications: The INTERCOVID multinational study. // *JAMA Pediatrics*. Forthcoming. - 2021. - Apr 22. e211050. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
7. Wazny V, Siau A, Wu KX, Cheung C. Vascular underpinning of COVID-19 // *Open Biol*. 2020 Aug;10(8):200208. doi: 10.1098/rsob.200208. Epub 2020 Aug 27.

**УДК: 616.12 – 008.331.1 : 577.2**

Изместьев С.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н.  
**НЕКОТОРЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** По мере прогрессирования гипертонической болезни как показатель нарастания эндотелиальной дисфункции в кровотоке увеличивается количество циркулирующих эндотелиоцитов, в комплексе с возрастанием степени повреждения эндотелия наблюдается увеличение васкулоэндотелиального фактора роста.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, дисфункция эндотелия, факторы роста.

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

**SOME MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION DISEASE**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** As hypertension progresses, as an indicator of the increase in endothelial dysfunction in the bloodstream, the number of circulating endotheliocytes increases, in combination with an increase in the degree of endothelial damage, an increase in vasculoendothelial growth factor is observed.

**Key words:** hypertension disease, endothelial dysfunction, growth factors.

Как известно, типовой патологический процесс эндотелиальной дисфункции имеет ключевое значение в патогенезе тромботических, ишемических, опухолевых и других распространенных недугов [1]. Особое внимание заслуживает гипертоническая болезнь, механизм которой продолжает активно изучаться медицинской наукой. Наряду с нервной и эндокринной системами, одним из регуляторов и «виновников» повышения артериального давления является эндотелий [3]. В то же время сама эндотелиальная выстилка подвергается гемодинамическому повреждению при артериальной гипертензии. В результате формируется порочный круг [2], детали которого являются актуальными для рассмотрения. В данном исследовании мы определили количество циркулирующих эндотелиоцитов и уровень васкулоэндотелиального фактора роста (далее VEGF) при разных стадиях гипертонической болезни.

**Цель:** изучить количество живых и мертвых циркулирующих эндотелиоцитов и уровень VEGF при гипертонической болезни I, II и III стадии.

**Материалы и методы.** Первую группу составили пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь I стадии, 1 – 2 степени подъема артериального давления, со степенью риска 2 (20 человек). Диагноз выставлен на основании синдрома артериальной гипертензии, отсутствия признаков поражения органов мишеней, с исключением артериальных гипертензий другого генеза: нефрогенных, эндокринных, нейрогенных, гемодинамических, лекарственных.

Вторая группа – пациенты с гипертонической болезнью II стадии, 2 – 3 степени подъема артериального давления, со степенью риска 3 (20 человек). Диагноз выставлен на основании синдрома артериальной гипертензии и наличия признаков поражения в органах-мишенях: гипертрофия левого желудочка; сужение артерий сетчатки; протеинурия или небольшое повышение концентрации креатинина в плазме крови; признаки атеросклероза аорты, крупных артерий.

Третью группу составили больные с диагнозом гипертонической болезни III стадии, 2-3 степенью подъема артериального давления, со степенью риска 4 (очень высокий), с наличием ХСН, НК I-II А, I – II ФК по NYHA (20 человек). Диагноз выставлен на основании: синдрома артериальной гипертензии, наличия признаков поражения органов мишеней, наличия ассоциированных состояний (наличие ХСН, подтвержденной по ЭхоКГ – диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу).

В группу контроля вошли практически здоровые добровольцы, не курящие в возрасте, соответствующем возрасту пациентов с гипертонической болезнью, от 36 до 59 лет – лица, проходившие ежегодное диспансерное обследование на базе НУЗ "Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО "РЖД".

У всех исследуемых людей после получения добровольного информированного согласия осуществляли забор крови натощак. Количество циркулирующих эндотелиоцитов и уровень VEGF определяли методом проточной цитофлюориметрии. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики в программе STATISTICA. Результаты выражены через медиану и 25-й, 75-й перцентили.

**Результаты** представлены в таблице.

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

**Циркулирующие эндотелиоциты и VEGF при гипертонической болезни**

Исследуемый показатель	Контроль	Гипертоническая болезнь		
		I стадия	II стадия	III стадия
Циркулирующие эндотелиоциты живые (%)	100,0 (100,0; 100,0)	83,33 (75,0; 100,0)	100,0 (90,91; 100,0)	98,44 (83,33; 100,0)
Циркулирующие эндотелиоциты живые (абсолютное число)	3,0 (3,0; 4,0)	5,0 (3,0; 6,0)	17,0 (12,0; 23,0)	32,0 (30,0; 44,0)
Циркулирующие эндотелиоциты погибшие (%)	0,0 (0,0; 0,0)	16,67 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 8,0)	1,56 (0,0; 16,67)
Циркулирующие эндотелиоциты погибшие (абсолютное число)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 6,0)
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста (нг/мл)	57,87 (19,35; 245,87)	682,98* (617,80; 725,56)	725,43* (612,98; 815,77)	926,55*• (800,42; 982,09)

*Примечание:* символом \* отмечены значимые различия в сравнении с контрольной группой, символом • значимые различия в сравнении с гипертонической болезнью I стадии.

Как видно из приведенной таблицы, абсолютное количество живых циркулирующих клеток эндотелия нарастает по мере прогрессирования стадии гипертонической болезни, абсолютное число погибших эндотелиоцитов в кровотоке такой динамике не соответствует и остается сопоставимым во всех исследованных группах. Концентрация VEGF значимо увеличивается в соответствии с увеличением стадии гипертонической болезни.

Такие данные можно объяснить следующими звеньями патогенеза гипертонической болезни. По мере прогрессирования заболевания под действием нарастающего гемодинамического воздействия происходит повреждение и слушивание эндотелиоцитов. Нарастающий уровень именно жизнеспособных эндотелиоцитов при неизменном числе погибших клеток эндотелия отражает, что характер повреждения и слушивания эндотелиоцитов меняется с физиологического на патологический, т.е. при прогрессировании гипертонии, в отличие от нормы, нарастает процесс слушивания эндотелиоцитов, не завершивших физиологический жизненный срок. Повышение интенсивности слушивания жизнеспособных эндотелиоцитов значительно активизирует механизмы регенерации эндотелиальной выстилки, отражением которых является, указанное нами, нарастание уровня VEGF.

**Заключение.** Абсолютное число жизнеспособных циркулирующих эндотелиоцитов и уровень VEGF нарастает в соответствии с увеличением стадии гипертонической болезни, что подтверждает прогресс эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

**Литература:**

1. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние / Т.И. Власова, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т.21. – №2. – С. 4-15.
2. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертонии: причина или следствие? / А.Ю. Горшков, А.А. Федорович, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18. – №6. – С. 62-68.
3. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии / Д.В. Небиеридзе // Системные гипертонии. – 2005. – №1. – С. 31-38.

УДК: 616.61-008.6

Коновалова А.А., Цепелев В.Л.

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ  
С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ В ПЕРИОД ШОКА**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Установлено, что у больных с термическими ожогами кожи в первые сутки течения ожогового шока развивается острое повреждение почек, проявляющееся снижением суточного объема мочи и скорости клубочковой фильтрации, увеличением индекса азотемии, развитием протеинурии. Острое повреждение почек носит прerenальный характер, о чем свидетельствует снижение объема циркулирующей крови, увеличение гематокрита, количества эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците.

**Ключевые слова:** ожоги, шок, острое повреждение почек.

Konovalova A.A., Tsepelev V.L.

**IMPAIRED RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH THERMAL  
SKIN BURNS DURING SHOCK**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Resume.** It has been established that patients with thermal skin burns develop acute kidney damage on the first day of burn shock, manifested by a decrease in the daily volume of urine and glomerular filtration rate, an increase in the azotemia index, and the development of proteinuria. Acute kidney injury is of a prerenal nature, as evidenced by a decrease in the volume of circulating blood, an increase in hematocrit, the number of red blood cells, and the average hemoglobin content in the red blood cell.

**Keywords:** burns, shock, acute kidney injury.

**Введение.** Термическая травма остается одной из сложных проблем современной клинической медицины. Более 90% ожогов приходится на термические повреждения кожных покровов, полученные в быту. Термические ожоги кожи возникают температуре 45°C и выше, что приводит к гипертермии и разрушению тканей. При прекращении воздействия источника поражения, продолжается изменения структуры тканей, обусловленные вторичной альтерацией, что приводит к глубоким ожогам [7]. К механизмам формирования гиповолемии относят физические причины, в том числе - испарение с поверхности ожоговой раны, которое достигает 2–6 л/сут. и экстравазацию в интерстициальное пространство, которое достигает 4 мл × кг в 1 ч [6].

На фоне обширного повреждения кожных покровов в кровоток поступает большое количество токсических веществ, которые приводят к выбросу медиаторов воспаления, электролитов, а так же всасываются продукты распада белка [8]. В связи с действиями медиаторов воспаления, проницаемость капилляров увеличивается, происходит потеря плазмы. На увеличение проницаемости капилляров оказывают эффект катехоламины, которые вызывают периферическую вазоконстрикцию, в связи с чем уменьшается капиллярная перфузия и повышается проницаемость сосудов, которая приводит к капиллярному стазу [2]. На клеточном уровне происходит повреждение клеточной мембраны, изменяющее действия натриево-калиевого насоса, в связи с чем натрий в большом количестве накапливается в клетках и притягивает воду. Снижение интраваскулярного объема ведет к нарастанию концентрации вазопрессина, альдестерона, которые способствуют задержке жидкости в тканях. Вышеперечисленные механизмы приводят к сгущению крови, увеличению ее вязкости, потере реологических свойств, нарушению микроциркуляции, что опасно развитием тромбозов [1,3]. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), приводит к уменьшению

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

артериального давления, а впоследствии возникает вазоконстрикция почечных сосудов, гипоксия клеток. В результате чего можно обнаружить снижение почечной фильтрации, а значит и проявление преренальной почечной недостаточности, а затем при продолжающейся гипоксии развивается ренальная почечная недостаточность, которая обусловлена гибелью части нефронов из-за повреждения канальцевого эпителия. При течении тяжелой ожоговой болезни развивается с первых часов заболевания почечное поражение, которое в совокупности с возрастом, наличии сопутствующей патологии и степенью поражения обуславливает высокую летальность [6].

**Цель.** Определить характер повреждения почек в период течения ожогового шока.

Проведен ретроспективный анализ 32-х историй болезни пациентов с тяжелой ожоговой травмой в период с февраля по октябрь 2022 г, с площадью поражения более 20%, глубина поражения I-III степень. Так же был произведен набор группы контроля – здоровые люди 10 человек. Полученные данные были анализированы с помощью непараметрического метода Манна-Уитни с использованием статистической программы Jamovi [9].

Полученные результаты: в период течения ожогового шока, который составляет до 3-х суток, от момента получения травмы, у 93,75% (n=30) больных были признаки развития раннего острого почечного поражения.

У больных с тяжелыми ожогами в период шока оценивали суточный объем мочи, индекс азотемии (отношение азота мочевины к креатинину), скорость клубочковой фильтрации [4]. Установлено, что у больных с глубокими ожогами более 20% площади поражения отмечается снижение в первые сутки после травмы суточного объема мочи в 4,4 раза ( $p < 0,05$ ), увеличение в 3 раза индекса азотемии ( $p < 0,05$ ), а также снижение скорости клубочковой фильтрации в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

Таблица 1

Оценка функции почек у больных с ожогами

Показатели	Контрольная группа	Больные с ожогом, в стадии шока	Уровень достоверности различий
Суточный объем мочи в первые сутки заболевания, мл	1589±383	361±107	$p < 0,05$
Индекс азотемии	6±3	18±4	$p < 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	104±8	49±7	$p < 0,05$

*Примечание:* p – уровень достоверности различий показателей контрольной группы и больных с ожогами.

Выявленные изменения свидетельствуют о развитии преренального острого повреждения почек, обусловленного гипоперфузией почечной ткани [5].

При оценке общего анализа мочи у больных с тяжелыми ожогами в первые сутки ожогового шока при течении ожогового шока наблюдалась протеинурия, незначительно увеличивалась относительная плотность мочи (табл.2). У 55% больных изменялся цвет до темно-желтого, а так же у 28% пациентов (n=9) моча была мутной.

Таблица 2

Показатели общего анализа мочи больных с ожогами в стадии шока

Показатели	Контрольная группа	Больные с ожогом, в стадии шока	Уровень достоверности различий
Протеинурия	0	0,7±0,5	$p < 0,05$
Относительная плотность, г/л	1023±3	1026±5	$p > 0,05$

*Примечание:* p – уровень достоверности различий показателей контрольной группы и больных с ожогами.

При оценке красной крови установлено, что в первые сутки течения ожогового шока гематокрит увеличивается на 27% ( $p < 0,05$ ), количество эритроцитов возрастает на 82% ( $p < 0,05$ ), одновременно с этим достоверно увеличивается среднее содержание гемоглобина в эритроците и средний объем эритроцита (табл.3).

Таблица 3

Показатели общего анализа крови больных с ожогами в стадии шока

Показатели	Контрольная группа	Больные с ожогом, в стадии шока	Уровень достоверности различий
Гематокрит, %	40±2	51±5	$p < 0,05$
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,6±0,7	8,4±3,6	$p < 0,05$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	31,2±3,2	38,3±4,8	$p < 0,05$
Средний объем эритроцита, мкм <sup>3</sup>	87±9	103±7	$p < 0,05$

*Примечание:*  $p$  – уровень достоверности различий показателей контрольной группы и больных с ожогами.

Выявленные изменения свидетельствуют о снижении объема циркулирующей крови и подтверждают преренальный характер острого почечного повреждения. Повышение вязкости крови ведет к интраваскулярному стазу, нарушению микроциркуляции в следствии чего развивается гипоксия [5,7].

У больных с термическими ожогами кожи в первые сутки течения ожогового шока развивается острое повреждение почек, проявляющееся снижением суточного объема мочи и скорости клубочковой фильтрации, увеличением индекса азотемии, развитием протеинурии. Острое повреждение почек носит преренальный характер, о чем свидетельствует снижение объема циркулирующей крови, увеличение гематокрита, количества эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците.

### Литература:

1. Изучение частоты и вида сердечно-сосудистой патологии у обожженных / Х.К. Карабаев, Э.А. Хакимов, К.Э. Ярматов [и др.] // Актуальные проблемы термической травмы: материалы научно-практической конференции с международным участием. – 2021. – С.29-30 URL: <https://emergency.spb.ru/wp-content/uploads/documents/manh-mag-1-2021-application.pdf> (дата обращения 16.10.2022)
2. Острое повреждение почек. Часть I. / А.В. Смирнов, А.Ш Румянцев // – 2020. – С.24–67 URL: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95> (дата обращения 17.10.2022 г)
3. Особенности лечебно-диагностического подхода и эвакуационная тактика при термических поражениях на военно-морском флоте / А.В Чумаков, Д.В Черкашин, И.В Чмырев, В.В Чумаков [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – №2 – С. 3-16 URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44563019> (дата обращения 16.10.2022)
4. Нефрология: клинические рекомендации / ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловская. – 2020. – С.856 -879
5. Порушення функцій нирок у гострій періодопікової хвороби і їх прогностичне значення / М.Г Коваль, О.Ю Сорочкіна, С.В Тацюк // ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», м. Одеса, Україна. – 2019. – № 7– С.52-54 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-funktsii-pochek-v-ostrom-periode-ozhogovoy-bolezni-i-ih-prognosticheskoe-znachenie> (дата обращения 18.10.2022)

6. Acute Kidney Injury: It's not just the 'big' burns. / L.A Kimmel, S.Wilson, R.G. Walker, Y.Singer, H.Cleland – 2018 – №49 – P. 213-218. URL: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.016> (дата обращения 18.10.2022 г)
7. Burn injury mortality in patients with preexisting and new onset renal disease. / L.T. Knowlin, L. Purcell, B.A Cairns, A.G Charles // The American Journal of Surgery. – 2018. – № 215(6). P. 1011 - 1015. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.02.027>. (дата обращения 18.10.2022 г)
8. Et al. Acute kidney injury / J. A Kellum, P. Romagnani, G Ashuntantang // Nat Rev Dis Primers – 2021 – С.52-57 URL: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z> (дата обращения 18.10.2022 г).
9. [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)

УДК 616.12 – 008.46

Куспаналиева Д.С., Маслова М.В., Спесивцева Н.Н.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение  
Высшего Образования Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова*

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди всех причин смерти. Экспериментальное моделирование этих болезней, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН) вносит весомый вклад в развитие патофизиологии и позволяет создать новые стратегии диагностики и терапии. В нашей статье мы рассмотрели основные модели ХСН: хирургические, фармакологические, динамическую, хемогенетическую. Все они имеют свои достоинства и недостатки. Таким образом, ни одна из моделей не отражает в полной мере всех звеньев ее патогенеза.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, экспериментальное моделирование, коронарная артерия, инфаркт миокарда, эхокардиография

D. Kuspanalieva, M. Maslova, N. Spesivtseva

### EXPERIMENTAL MODELING OF CHRONIC HEART FAILURE

*Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan*

**Abstract.** Cardiovascular disease (CVD) ranks first among all causes of death. Experimental modeling of these diseases, including chronic heart failure (CHF), makes a significant contribution to the development of pathophysiology and allows you to create new strategies for diagnosis and therapy. In our article, we examined the main models of CHF: surgical, pharmacological, dynamic, chemogenetic. All of them have their advantages and disadvantages. Thus, none of the models fully reflects all the links of its pathogenesis.

**Keywords:** chronic heart failure, experimental modeling, coronary artery, myocardial infarction, echocardiography

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди всех причин смерти. В их развитии играют роль, как наследственность, так и факторы окружающей среды, что существенно затрудняет профилактику. Экспериментальное моделирование этих болезней, в том числе хронической сердечной недостаточности вносит весомый вклад в развитие патофизиологии и позволяет создать новые стратегии диагностики и терапии [8].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современного здравоохранения, которая затрагивает 23 млн. человек по всему миру. Внедрение новых методов лечения этой патологии требует достаточной доказательной базы, что предполагает использование различных экспериментальных моделей. На данный момент



известно множество методов моделирования ХСН, однако результативность и информативность этих моделей изучена недостаточно [3].

**Цель работы:** на основании имеющихся литературных данных рассмотреть основные методы моделирования ХСН.

**Материалы и методы:** нами изучено и проанализировано около 10 имеющихся литературных источников.

**Результаты исследования:** согласно литературным данным по современной кардиологии выделяют следующие подходы к моделированию сердечной недостаточности: хирургический, фармакологический, динамический и генетический.

Хирургическая модель заключается в перевязке нисходящей ветви левой коронарной артерии крысы. Данная операция включает в себя ряд обязательных этапов:

- 1) наркотизация,
- 2) искусственная вентиляция легких,
- 3) торакотомия,
- 4) моделирование перманентного ишемического или ишемически-реперфузионного повреждений.

Результаты оцениваются с помощью трансторакальной эхокардиографии [1].

Недостатками данной модели являются достаточно сложное техническое исполнение и высокая смертность лабораторных животных в результате обширного трансмурального инфаркта миокарда [2].

К хирургическим моделям можно отнести также воспроизведение аневризмы левого желудочка. С этой целью используют собак, которым осуществляют используют: одномоментную перевязку коронарной артерии или ее ветвей между двумя лигатурами с последующими физическими нагрузками, локальное криовоздействие на стенку желудочка, раздавливание миокарда, замещение участка миокарда верхушки ЛЖ ксено- или аллотканями.

Хирургические модели позволяют многое сказать о том, что происходит в организме больного. Так, например, в ходе данного эксперимента на животных доказано, что гипертрофия (которая предшествует ХСН) имеет общий стимул у человека и животных, именно он влияет на течение и прогноз этого процесса.

Фармакологические модели сердечной недостаточности сводятся к введению тех или иных кардиотоксических веществ:

- изадриновая модель компенсированной сердечной недостаточности (введение 80 мг/кг дважды с интервалом в 24 часа);
- доксорубициновая модель, вызывающая снижение сократительной функции левого желудочка и прогрессирующей сердечной недостаточности.
- препарат вводится внутривентрикулярно в кумулятивной дозе 15 мг/кг разделенный на шесть введений в течение 14 дней;
- введение мезатона в комбинации с физической нагрузкой. Мезатон является синтетическим альфа-адреномиметиком, который приводит к вазоконстрикции и перегрузке сердца сопротивлением. Кроме того, мезатон усиливает сократимость миокарда. Происходит несоответствие потребности миокарда в кислороде и доставкой кислорода, что приводит к возникновению сердечной недостаточности [5, 6].

Эти модели очень просты в исполнении и отражают основные звенья патогенеза ХСН.

Усовершенствована и динамическая модель хронической сердечной недостаточности у крыс путем двукратного или трехкратного введения силиконового масла в количестве от 1,5 мл до 3 мл на 100 г веса животного, что приводит к развитию гипертензии в малом круге кровообращения. Наблюдение осуществляется в течение 90 дней. При этом в мелких ветвях легочной вены и артерии формируется гипертрофия и гиперплазия мышечно-эластических структур сосудов, приводящая к резкому сужению их просвета вследствие образования обширного мышечного пласта во внутренней оболочке сосудов. Формируется венозное полнокровие легких с признаками гипертензии в малом круге кровообращения, что

свидетельствует о формировании хронической недостаточности правого желудочка. Признаками наступивших нарушений служат как шаровидная форма сердца, так и гипертрофия кардиомиоцитов обоих желудочков, гиперплазия и гипертрофия волокнистых структур стромы, увеличение размеров ядер клеток, определяемые микроскопически. При моделировании ХСН этим способом определяется повышение активности симпато-адреналовой системы, о чем свидетельствует увеличение содержания катехоламинов, повышение концентрации адреналина, большее относительно нормы, чем концентрация норадреналина в крови животного. Это свидетельствует о гормональном типе нарушения симпато-адреналовой системы. По данным авторов, при использовании этой модели происходят функциональные и морфологические нарушения в работе сердца, что свидетельствует об адекватности предлагаемой динамической модели [4].

В настоящее время все активнее применяется хомогенетическая модель ХСН. Для этого генноинженерным путем получают ген, кодирующий оксидазу D-аминокислоты (ДААО). В хвостовую вену крысы вводится ДААО-вирус, встроенный в кардиотропный аденоассоциированный вирус 9 типа. Данный вирус достигает миокарда, там встраивается в ДНК кардиомиоцитов, после чего происходит его экспрессия. Начинается усиленный синтез D-аланина. В конечном итоге, накапливается перекись водорода, что приводит к «оксидативному стрессу» в кардиомиоците и его повреждению примерно через 3-4 недели после введения вируса. При этом авторами отмечена активация фиброза в миокарде. Хомогенетическая модель имеет ограничения, так как нам известны не все механизмы нарушения функций миокарда. Тем не менее, она дает возможность изучить роль «оксидативного стресса» в развитии ХСН у человека. Таким образом, эта модель позволяет наметить новые цели в лечении ХСН, так как объясняет многие процессы, лежащие в ее основе [7].

**Заключение.** Рассмотренные нами модели широко применяются, они позволяют многое узнать о патогенезе ХСН, но каждая из них, несмотря на достоинства, не лишена недостатков. Таким образом, не существует на сегодняшний день идеальной модели, которая бы рассмотрела весь патогенез ХСН.

#### **Литература:**

1. Казаченко, А.А. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Казаченко, С. В. Оковитый, А. Н. Куликов [и др.] // Биомедицина. — 2013. — № 3. — С. 41-48.
2. Карпов, А.А. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Карпов, Д. Ю. Ивкин, Н. Н. Питухина [и др.] // Биомедицина. — 2014. — № 3. — С. 32-48.
3. Breckenridge, R. Heart failure and mouse models / Breckenridge R. — Текст : непосредственный // Disease Models & Mechanisms. — 2010. — № 3. — P. 138-143. doi:10.1242/dmm.005017
4. Cops, J. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview / J. Cops, S. Haesen, B. De Moor [et al.] // Heart Failure Reviews. — 2019. — № 24. — P. 387–397. doi:10.1007/s10741-018-9762-4
5. Mudersu F. Elsner D. Animal models of chronic heart failure / F. mudersu, D. elsner // Pharmacological Research. – 2000. – Vol.41, No.6. – P.605-612. doi:10.1006/rphrs.2000.0652.
6. Riehle C., Bauersachs J. Small animal models of heart failure / C. Riehle, J. Bauersachs // Cardiovascular Research. — 2019. — № 115. — P. 1838-1849.
7. Sorrentino A, Michel T. Redox à la carte: Novel chemogenetic models of heart failure / A. Sorrentino, T. Michel // Br J Pharmacol. – 2020. – № 177. – P. 3162–3167. doi.org/10.1111/bph.15093
8. Zaragoza, C. Animal Models of Cardiovascular Diseases / Zaragoza Carlos, Gomez-Guerrero Carmen, Luis Martin-Ventura Jose [et al.] // Journal of Biomedicine and Biotechnology. — 2011. — № 2011. — P. 1-13. doi:10.1155/2011/497841

УДК: 616.8-092

Лужникова Т.О., Цыбиков Н.Н.

**ПРИЗНАКИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ SARS-COV-2**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Аннотация.** Неврологические и психоневрологические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) такие, как гипо- anosmia, гиповгезия, нарушение внимания и концентрации, снижение памяти, наблюдаются у 60-70% инфицированных и могут сохраняться в течение нескольких месяцев после клинического выздоровления. Патогенетическая основа данных симптомов остается не до конца изученной. В данной работе проведено исследование уровня цитокинов, маркеров нейродеструкции и нейропластичности у пациентов с COVID-19, имеющих неврологические признаки. Установлено повышение концентрации хемокинов и фактора нейрогенерации с увеличением тяжести инфекционного процесса, что может указывать на течение нейровоспаления.

**Ключевые слова:** COVID-19, нейровоспаление, хемокины

Luzhnikova T.O., Tsybikov N.N.

**SIGNS OF NEURO-INFLAMMATORY IN SARS-COV-2 PATIENTS**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** Neurological and psychoneurological manifestations of novel coronavirus infection such as hypo- anosmia, hypogeusia, attention and memory disfunction are observed in 60-70% patients and can persist for months after clinical recovery. Pathogenic basis of the symptoms remains unclear. The present study demonstrated increasing levels of chemokines and neurotrophic factor in COVID-19 patients associated with severity of infection, that can represent the development of neuroinflammation.

**Key-words:** COVID-19, neuroinflammation, anosmia, chemokines

**Введение.** Клиническая картина новой коронавирусной инфекции наряду с классическими симптомами системного воспаления и легочными проявлениями, включает также широкий ряд признаков поражения центральной и периферической нервной системы таких, как головная боль, усталость, мышечные боли и миопатии, расстройства сна, нарушения обоняния и вкуса, снижение памяти и внимания, а также развитием тяжелых, часто летальных, осложнений, например, ишемического инсульта [1, 2]. Патогенетическая основа данных расстройств до настоящего времени остается мало изученной, однако существующие гипотезы объединяет основная идея – появление неврологической и психоневрологической симптоматики может быть связано с непосредственным проникновением вируса в нервную ткань и вызываемым этим прямым повреждением, а также с развитием нейровоспаления, опосредованного местными и системными иммунными реакциями [7-9]. В настоящее время большое количество экспериментальных и клинических исследований нацелено на углубление понимания роли механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в развитии тяжелых вариантов COVID-19. Патогенетическая значимость феномена «цитокинового шторма» установлена и не вызывает сомнений [3, 12]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера, что создает условия для миграции иммунных клеток в центральную нервную систему и индуцирует развитие воспалительного ответа в нервной ткани. Среди факторов, способствующих реализации данного механизма, особую роль занимают хемокины – цитокины с молекулярной массой 7-12 кДа, основной функцией которых является инициация миграции иммунных клеток в патологический очаг. Исследования последних лет указывают на участие хемокинов в развитии таких расстройств, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, депрессия, биполярное аффективное расстройство и пр., при которых вариация уровня некоторых хемокинов в крови и

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

спинномозговой жидкости, рассматривается как специфический биомаркер [2, 4, 6, 11]. Таким образом, заслуживает внимания изучение связи плазменного уровня некоторых хемокинов с наличием признаков поражения нервной ткани при COVID-19.

**Цель исследования** – изучить плазменный уровень хемокинов IP-10, MIP-1 $\alpha$ , CCL11, IL-8, цитокина IL-6, маркера нейродеструкции VILIP-1 и нейротрофического фактора BDNF у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени, имеющих неврологические симптомы. Группу контроля составили сопоставимые по полу и возрасту больные с легким течением COVID-19 в количестве 30 человек. Все участники исследования подписали информированное согласие. Распределение пациентов на группы проведено согласно данным, приведенным в истории болезни. COVID-19 верифицирован при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Концентрацию IP-10, MIP-1 $\alpha$ , CCL11, IL-8, IL-6, VILIP-1 и BDNF в плазме крови определяли методом проточной цитометрии (CytoFlex, Beckman Coulter, США) с использованием панелей для мультиплексного анализа (Human neuroinflammation panel, BioLegend, США). Данные приведены как медиана и межквартильный интервал. Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программного обеспечения Statistica 10. Сравнение показателей между группами проводили с помощью U-теста Манна-Уитни, значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Группа контроля, n 30	Средняя степень, n 34	Тяжелая степень, n 26
Пол, мужчины/женщины, %	55/45	53/47	59/41
Возраст, М $\pm$ SD	52 $\pm$ 4	54 $\pm$ 5	56 $\pm$ 5
Степень поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии	0	1-2	3-4
Лихорадка	Нет	+	+
Наличие нарушения обоняния	+	+	+
Наличие нарушения вкусовой чувствительности	+	+	+
Наличие нарушения памяти	+	+	+
Наличие нарушения внимания, концентрации	+	+	+
Головная боль	+	+	+

**Результаты.** В ходе исследования не выявлено прямой связи между тяжестью заболевания и наличием лабораторных признаков нейродеструкции. Значимых отличий в концентрации маркера нейродеструкции VILIP-1, а также хемокина MIP-1 $\alpha$  между обследованными группами не выявлено. Установлено, что с увеличением тяжести течения болезни увеличивается плазменная концентрация IL-6, IP-10 и BDNF (Таблица 2). Уровень IL-8 и CCL11 был максимальным в группе легкого течения COVID-19 и снижался с нарастанием тяжести заболевания (Таблица 2).

Таблица 2

Уровень цитокинов, хемокинов, маркеров нейродеструкции и нейропластичности у пациентов с COVID-19

	Группа контроля	Средняя степень	Тяжелая степень
VILIP-1, пг/мл	23,5 [23,2; 26,3]	24, 9 [22,9; 26,9] p <sup>1</sup> 0,6	23,8 [22,7; 25,15] p <sup>2</sup> 0,5

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

BDNF, пг/мл	3718,1 [2307,3; 6079,9]	5392,2 [3822,9; 8412,4] p <sup>1</sup> 0,4	6476 [1139,7; 10004] <b>p<sup>2</sup> 0,04</b>
IL-6, пг/мл	15,1 [10,7; 23,7]	17,5 [9,8; 29,06] p <sup>1</sup> 0,8	33,6 [20,8; 236,9] <b>p<sup>2</sup> 0,003</b>
IL-8, пг/мл	1326,6 [130,3; 4050]	52,6 [21,7; 159,4] <b>p<sup>1</sup> 0,0006</b>	39,9 [26,7; 375,8] <b>p<sup>2</sup> 0,03</b>
IP-10, пг/мл	77,5 [53,6; 144,4]	216,4 [91,1; 397,9] <b>p<sup>1</sup> 0,003</b>	323,5 [132,3; 897,9] <b>p<sup>2</sup> 0,001</b>
MIP-1 $\alpha$ , пг/мл	40,9 [40,4; 41,4]	40,9 [39,5; 42,3] p <sup>1</sup> 0,6	41,1 [38,7; 49,9] p <sup>2</sup> 0,1
CCL11, пг/мл	96,1 [50,4; 190,4]	81,1 [50,7; 141,6] p <sup>1</sup> 0,6	46,7 [41,7; 91,5] p <sup>2</sup> 0,06

p<sup>1</sup> значимость различий между группой средней степени тяжести и группой контроля;

p<sup>2</sup> значимость различий между группой тяжелой степени и группой контроля;

U-тест Манна-Уитни; различия значимы при p  $\leq$  0,05

**Выводы.** Неизменная концентрация маркера нейрповреждения VILIP-1 указывает на отсутствие явных признаков деструкции нервной ткани в острый период COVID-19 независимо от степени тяжести инфекционного процесса. Однако наличие параллельного увеличения содержания фактора нейропластичности BDNF наряду с хемокином IP-10, известным своими нейротоксическим потенциалом и связью с продукцией INF $\gamma$  и IL-6 (оба цитокина способны индуцировать продукцию друг друга) позволяет предположить течение нейровоспаления и, как выражение этого – появление неврологических и психоневрологических симптомов [5, 6, 10]. Кроме этого, полученные данные указывают на важность более длительного мониторинга клинических и лабораторных показателей с целью прояснения патогенетических основ формирования long COVID-19.

**Литература:**

1. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 / Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и [др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – № 7(3). – С. 21-29. – DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.
2. Gupta M., WeaveD.F. COVID-19 as a Trigger of Brain Autoimmunity // ACS Chem. Neurosci. – 2021. – № 12(14). – P. 2558–2561. – <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00403>
3. Kesmez Can F, Özkurt Z, Öztürk N, Sezen S. Effect of IL-6, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL 10 levels on the severity in COVID 19 infection. // Int J Clin Pract. – 2021. – 75:e14970. – doi:10.1111/ijcp.14970
4. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V. et [all]. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2011. – 22(3). – P. 121-130. – ISSN 1359-6101. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>.
5. Changes of serum IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. / Lu Q., Zhu Z., Tan C. et [all]. // Int J Clin Pract. – 2021. – № 75. – P. e14462. – <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>
6. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical applications. // Med J DY Patil Vidyapeeth. – 2022. – № 15. – 619-628.
7. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders / A. Narayanappa, W.H. Chastain, M. Paz et [all]. // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2021. – № 58. – P. 1-15. – ISSN 1359-6101. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.02.002>.
8. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications / Nazarinia D., Behzadifard M., Gholampour J., Karimi R. et al. // Acta Neurologica Belgica. – 2022. – №. 122. – P. 865–869. – <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3>.
9. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / Peluso M.J., Sans H.M., Forman C.A. et al. //

- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2022. – № 9(5). – P. e200003. – DOI 10.1212/NXI.0000000000200003.
10. Prognostic Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: The Role of IP-10 and C-Reactive Protein / Rizzi M., Costanzo M., Tonello S., Matino E. et al. // Disease Markers. – 2022. – № 2022. – P. 3528312. – DOI 10.1155/2022/3528312
11. Serum Visinin-Like Protein 1 Is a Better Biomarker Than Neuron-Specific Enolase for Seizure-Induced Neuronal Injury: A Prospective and Observational Study / Tan Z., Jiang J., Tian F., Peng J. et al. // Front. Neurol. – 2020. – 11. – P. 567587. – DOI: 10.3389/fneur.2020.567587.
12. Role of cytokine storm in coronavirus infections: culprit or accomplice? / Xu R., Liu C., Xu X., Hu Y. et al. // Front. Biosci. (Landmark Ed). – 2022. – 27(3). – P. 102. – DOI 10.31083/j.fbl2703102

УДК 616-092

Маниковская Т.М.

**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНОСИТА, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Полипозный риносинусит (ПРС) в настоящее время является проблемой современного общества и рассматривается как многогранный процесс, имеющий различные патогенетические пути с участием как врожденного, так и приобретенного иммунитета. При ПРС воспалительный компонент присутствует всегда, независимо от причины заболевания. Постепенно развивались патофизиологические представления об участии воспалительных цитокинов в ПРС. Известно, что цитокины играют центральную роль при хроническом риносинусите, особенно в поддержании воспалительной реакции и рекрутировании эозинофилов.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, цитокины, полипы носа, интерлейкины, воспаление.

Manikovskaya T.M.

**STUDYING THE ROLE OF SOME CYTOKINES IN THE FORMATION OF CHRONIC  
POLYPOSIS RHINOSINUSITIS, REVIEW OF THE LITERATURE.**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Polyposis rhinosinusitis (PRS) is currently a problem of modern society and is considered as a multifaceted process that has various pathogenetic pathways involving both innate and acquired immunity. In ORS, the inflammatory component is always present, regardless of the cause of the disease. Gradually, pathophysiological ideas about the involvement of inflammatory cytokines in ORS developed. Cytokines are known to play a central role in chronic rhinosinusitis, especially in maintaining the inflammatory response and recruiting eosinophils.

**Key words:** chronic polypous rhinosinusitis, cytokines, nasal polyps, interleukins, inflammation.

**Введение.** Хронический риносинусит (ХРС) в мировой практике выделяют хронический риносинусит с назальными полипами и без них [1,2]. В Российских клинических рекомендациях первый вариант обозначается, как полипозный риносинусит (ПРС) и представляет собой хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желёз, ремоделированием слизистой с образованием и рецидивирующим ростом полипов, инфильтрированных различными клетками иммунной системы [1]. На его долю среди хронических риносинуситов приходится 25-30% [1]. Несмотря на отсутствие полноценных статистических данных, в общей популяции

распространенность ПРС у взрослых колеблется от 1 до 4% [2], по приблизительным подсчетам в России ПРС страдают примерно 1 млн. 500 тыс. человек, а в США этот показатель достигает 30-35 млн. человек или 4,9 на 10000 населения [1]. Симптомы заболевания связаны с двусторонним или мультифокальным развитием полипов и включают заложенность носа и/или затруднение носового дыхания, выделения из носа, гипосмию или аносмию, лицевую боль или давление, которые длятся не менее 3 месяцев и вызывают существенное ухудшение качества жизни. Терапия ПРС включает в себя как консервативное, так и оперативное лечение. Медикаментозная терапия основана на применении интраназальных или системных кортикостероидных препаратов. При неэффективности консервативного лечения прибегают к оперативному вмешательству. Не смотря на эффективность оперативного лечения, оно не предотвращает рецидива симптомов заболевания, связанных с повторным ростом полипов. Однако, недавние биотерапевтические средства, особенно моноклональные антитела, в том числе анти-IgE, анти-IL-5 и анти-IL-4R $\alpha$ , доказали свою эффективность, и их использование растет в геометрической прогрессии [3]. Ранее было распространено мнение, что классические характеристики ХРС без полипов – это Th1 или Th17 эндотип с выраженной нейтрофилией, экспрессией трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ , интерлейкина (IL)-6, IL-8 и IL17, в то время как ХРС с носовыми полипами характеризуется Th2- эндотипом с повышенной экспрессией тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33, GATA-3, локальной продукцией IgE к энтеротоксину *S. aureus*. Но такое деление не всегда правомочно, так как в одном полипе можно одновременно найти цитокины, относящиеся к разному типу иммунного ответа. Типичная гистологическая картина полипов носа включает воспаление Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), сопровождающаяся значительным ремоделированием тканей (гиперплазия эпителия, фиброз, утолщение базальной мембраны). Плотный воспалительный инфильтрат состоит из нескольких типов иммунных клеток, таких как В- и Т-лимфоциты, врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), нейтрофилы и эозинофилы, макрофаги и тучные клетки. Цитокины, продуцируемые этими клетками иммунной системы и рядом других клеток (фибробластами и эпителиальными клетками), играют центральную роль в патогенезе воспалительных заболеваний, в том числе при ПРС. Цитокины являются ключевыми факторами, запускающими и модулирующими межклеточную коммуникацию в иммунологических реакциях, развитии кроветворения, а также реакциях хозяина на инфекционные агенты и воспалительные триггеры.

Таким образом, цитокины играют существенную роль в патогенезе ПРС, особенно в поддержании воспалительного ответа и привлечении эозинофилов.

**Цель исследования:** обзор и анализ литературы о роли цитокинов в патогенезе хронического полипозного риносинусита.

**Материалы и методы:** выполнен анализ и обобщение данных систематических обзоров и оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных eLibrary, PubMed, Web of Science, РИНЦ и др.

**Результаты.** Клетки Th2 опосредуют активацию и поддержание гуморального иммунного ответа против микроорганизмов, аллергенов и токсинов, особенно под влиянием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13. Они отвечают за активное образование антител, активацию эозинофилов и противодействуют ответу Th1. Цитокины Th2 ответа занимают центральное место в патофизиологии ПРС, особенно ИЛ-4 и ИЛ-13. Важность этих цитокинов в патогенезе хронического полипозного риносинусита обосновывается хорошим терапевтическим эффектом при использовании биологической терапии моноклональными антителами. Воспалительные цитокины 2-го типа обнаруживаются в полипах носа, а также в ассоциированной с ними непалипоидной слизистой оболочке придаточных пазух носа, что свидетельствует о распространенном воспалительном феномене 2-го типа [7]. ИЛ-9 представляет собой цитокин, продуцируемый тучными клетками, естественными клетками-киллерами и двумя типами Т-хелперов, т.е. клетками Th9 и Th2 [7]. ИЛ-9 участвует в антипаразитарных и противоопухолевых реакциях, а также в формировании иммунной

толерантности. мРНК и белок IL-9 избыточно экспрессируются в полипах носа по сравнению с невоспалительной слизистой оболочкой носа. Кроме того, IL-9 участвует в высвобождении IgE В-клетками и в продукции протеаз тучными клетками, что приводит к повреждению эпителиальных клеток. В нескольких исследованиях сообщалось об увеличении содержания мРНК и белка IL-5 в ткани назального полипа [5]. IL-5 играет огромную роль в хроническом воспалительном ответе при полипозе носа, индуцируя накопление большого количества эозинофилов в полипах. ИЛ-5 продуцируется клетками Th2, тучными клетками, врожденными лимфоидными клетками и эозинофилами. Этот цитокин оказывает провоспалительное действие, привлекая, активируя и индуцируя выживание эозинофилов. ИЛ-5 также индуцирует активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Активированные таким образом В-клетки синтезируют IgE и индуцируют пролиферацию эозинофилов. Эозинофилы способствуют развитию и поддержанию воспалительной реакции. Они высвобождают медиаторы (эозинофильный катионный белок, нейротоксин эозинофильного происхождения, эозинопероксидазу), что приводит к поражению эпителия, вызывая ремоделирование слизистой [5].

IL-33 секретируется в основном эпителиальными клетками дыхательных путей, эндотелиальными клетками, фибробластами, макрофагами и дендритными клетками, который активирует врожденные и гуморальные ветви иммунной системы. [12]. В нескольких исследованиях сообщается об усилении экспрессии IL-33 и его рецептора ST2 в полипах носа как на уровне мРНК, так и на уровне белка. IL-33 также участвует в ремоделировании тканей: концентрация матричной металлопротеиназы (ММП)-2 и -9 положительно коррелирует с уровнями мРНК IL-33 в полипах носа и способствует формированию отека [14]. Более того, IL-33 увеличивает гиперпродукцию слизи при эозинофильном воспалении дыхательных путей человека [14].

IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются иммунорегуляторными белками, секретируемыми активированными моноцитами, макрофагами, естественными киллерами, эпителиальными клетками и фибробластами, и они активируют восходящий каскад воспалительного процесса через общий рецептор [9]. Вместе с ИЛ-6 и ФНО ИЛ-1 принадлежит к так называемой «триаде» воспалительных цитокинов. При ПРС IL-1 $\alpha$  высвобождается из поврежденных эпителиальных клеток и дополнительно активирует Т-клетки и моноциты. Он повышает экспрессию молекул адгезии на моноцитах, которые необходимы для рекрутирования эозинофилов. Помимо своих воспалительных эффектов, IL-1 $\beta$  отвечает за резистентность к глюкокортикоидам в ткани назального полипа, что делает местное лечение более сложным [11]. Прямые эффекты IL-1 на эпителиальные клетки и фибробласты еще не описаны при хроническом полипозном риносинусите.

TNF- $\alpha$  является плеiotропным цитокином, обладающим провоспалительными свойствами, продуцируется несколькими типами клеток (эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами и макрофагами) и может индуцировать высвобождение IL-6, IL-10 и INF- $\gamma$  [13]. Уровни мРНК и белка TNF- $\alpha$  повышены в полипах носа по сравнению с тканями нижних носовых раковин. Уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке повышены при всех эндотипах ПРС [10].

ИЛ-6 продуцируется многочисленными типами клеток, включая Т-клетки, В-клетки, моноциты, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки и опухолевые клетки, в ответ на действие микроорганизмов или других цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\beta$ ) [8]. При ПРС мРНК и белок IL-6 избыточно экспрессируются в полипах носа по сравнению с нормальной слизистой оболочкой [8], вероятно, за счет фибробластов, способных модулировать активацию иммунных ответов (образование плазматических клеток) и синтез стромы.

IL-17A играет важную роль в защитных реакциях хозяина и воспалительных заболеваниях. Эпителиальные клетки кожи, бронхов и кишечника являются основными мишенями IL-17. Он активирует сигналы, ведущие к индукции антимикробных пептидов и хемокинов, дополнительно привлекая моноциты и нейтрофилы к очагу воспаления [4]. мРНК IL-17 избыточно экспрессируется в ткани назального полипа по сравнению с нормальной



слизистой оболочкой носа и IL-17 положительно коррелирует с числом эозинофилов в ткани назального полипа [6]. Прямое воздействие IL-17 на эпителиальные клетки не известно.

**Выводы.** Развитие патофизиологического представления о роли цитокинов в развитии хронического полипозного риносинусита отметило важное влияние цитокинов Th2, которое связано с эозинофильной инфильтрацией, сохраняет центральную позицию в генезе полипов, однако роль других субпопуляций цитокинов недавно была подчеркнута. Цитокины семейства IL-1 и TNF- $\alpha$  участвуют на ранней стадии воспалительного каскада и, помимо цитокинов Th2, позволяют рекрутировать воспалительные клетки (в основном эозинофилы). IL-6 играет важную роль в ремоделировании тканей, особенно в изменении эпителиального барьера и фиброзе.

Акцент на цитокиническом профиле при ПРС привел к использованию биологической терапии, включая анти-IgE, анти-IL-5 и анти-IL-4R $\alpha$ . Хотя дополнительные цитокины недавно были охарактеризованы как сверхэкспрессированные при ПРС, необходимы дальнейшие исследования для определения задействованных молекулярных механизмов и специфических последующих эффектов этих цитокинов на воспалительные клетки, эпителиальные клетки и стромальную ткань полипов носа.

#### **Литература:**

1. Клинические рекомендации Российского общества ринологов «Полипозный риносинусит». М.:2022. – 54 с.
2. Особенности иммунологических и метаболических показателей при полипозном риносинусите. / О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова, А.М. Лаптева // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, №6. – С. 22-27.
3. Biotherapy and treatment of adult primary chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Cellular and molecular bases. / S. Bartier, A. Coste, E. Béquignon // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. – 2020. – № 138. – P. 355–362
4. Cytokine profile and function of human interleukin 17–producing helper T cells. / N.J. Wilson; K. Boniface, J.R. Chan [et al.] // Nat. Immunol. – 2007. – № 8. – P. 950–957.
5. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. / G.-K. Fan, H. Wang, H. Takenaka / Acta Oto-Laryngol. – 2007. – № 127. – С. 521–526.
6. Expression of IL-17 and syndecan-1 in nasal polyps and their correlation with nasal polyps. / G.-Q. Gong, F.-F. Ren, Y.-J. Wang [et al.] // Acta Acad. Med. – 2017. – № 37. – P. 412–418.
7. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation / K. Jonstam, S. Alsharif, S. Bogaert [et al.] // Allergy. – 2021. № 76. – P. 933–936.
8. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // Clin. Sci. – 2011. – № 122. – P. 143–159.
9. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. / A. Kato // Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol. – 2015. – №64. – P. 121–130.
10. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. / P. Tomassen, G. Vandeplass, T. Van Zele [et al.] / J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – № 137. – P. 1449–1456.
11. Interleukin-1 $\beta$  regulates the expression of glucocorticoid receptor isoforms in nasal polyps in vitro via p38 MAPK and JNK signal transduction pathways. / Z. Wang, P. Li, Q. Zhang [et al.] // J Inflamm (Lond). – 201. – № 12(1). – P. 3. – doi: 10.1186/s12950-014-0046-z.
12. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. / C. Cayrol, J.-P. Girard // Immunol. Rev. – 2018 – № 281. – P. 154–168.
13. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents—Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. / Mitoma, H.; Horiuchi, T.; Tsukamoto, H.; Ueda, N. // Cytokine. – 2018. – № 101. – P. 56–63.
14. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. / D.-K. Kim, H.R. Jin, K.M. Eun [et al.] / Thorax. – 2017. – № 72. – P. 635–645.

УДК 575.113.1:599.9

Марковский А.В.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КАРИЕСА ЗУБОВ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы по генетическим аспектам модели кариеса. Рассмотрены молекулярно-генетические предикторы, включающие гены, связанные с иммунитетом полости рта, составом слюны и скоростью слюноотделения, с формированием дентина и зубной эмали, а также факторы окружающей среды (вкусовые предпочтения и состав микробиоты полости рта), влияющие на развитие кариеса зубов. Изучение генетических факторов в этиопатогенезе кариеса позволит проводить индивидуальный и популяционный скрининг с целью разработки новых методов профилактики, а также устанавливать группы риска и применять более эффективный персонализированный подход в лечении данного заболевания.

**Ключевые слова:** кариес, генетика, наследственность.

Markovsky A.V.

**MOLECULAR GENETIC BACKGROUND OF DENTAL CARIES**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The article presents a review of the literature on the genetic aspects of the caries model. Molecular genetic predictors are considered, including genes associated with oral immunity, saliva composition and salivation rate, with the formation of dentin and tooth enamel, as well as environmental factors (taste preferences and composition of the oral microbiota) that affect the development of dental caries. The study of genetic factors in the etiopathogenesis of caries will allow for individual and population screening in order to develop new prevention methods, as well as to identify risk groups and apply a more effective personalized approach to the treatment of this disease.

**Key words:** caries, genetics, heredity.

В связи с высокой распространенностью стоматологических заболеваний и малой эффективностью проводимых профилактических мероприятий в стоматологии в последние годы все большую актуальность приобретает генетическое исследование. На сегодняшний день найдено большое количество генов, связанных с развитием стоматологических заболеваний, которые составляют 13% из всей известной генетической патологии. Клинические наблюдения [1] свидетельствуют о том, что лишь влиянием средовых факторов (фтор и другие микроэлементы в воде и продуктах питания, гигиена полости, употребление большого количества углеводов, действие микробов) трудно объяснить индивидуальную предрасположенность к таким заболеваниям как, пародонтит, стоматит, неправильный прикус, рак полости рта, а также самой распространённой проблемы современной стоматологии – кариеса зубов.

Расшифровка генома и определение генетического профиля в практической стоматологии позволяют выделить группы больных с повышенным риском возникновения кариеса (кариес-восприимчивых) и невосприимчивых лиц (кариес-резистентных), но для полного понимания роли наследственности в развитии и течении этого заболевания необходимо установить достоверную ассоциацию с риском развития заболеваний тканей зуба для каждого потенциального гена-кандидата.

Ведущие гены регулируют процессы формирования челюсти и зубов, влияют на противомикробную иммунологическую резистентность к микрофлоре во рту и состав слюны, а также влияют на аффектацию зубов, неправильный прикус, аномалии в структуре зубов или их недоступность. Как следствие, наследственная детерминанта имеет все шансы привести к кариесу ротовой полости. Так, британские ученые выявили 47 новых генов, связанных с заболеваниями зубов и десен, а также влиянием на иммунную резистентность ротовой полости, в ходе исследования UK Biobank [3] с более 500 тысячами участников.

Потенциальные гены-кандидаты, непосредственно влияющие на риск развития кариеса, представлены следующими группами: гены-регуляторы состава слюны и скорости слюноотделения (*MUC5B, CA6, AQP5, AMY1, PRH1 и PRH2, LTF*), гены-регуляторы формирования эмали зубов, кодирующие белки матрикса эмали и калликреины (*AMBN, AMELX, ENAM, ESRRB, KLK4, MMP16, MMP20, TUFT1, TFIP11*), гены-регуляторы одонтогенеза, участвующие в формировании зубов и особенностей их морфологии (*MSX2, MSX1, PAX9, AXIN2, EDA1, WNT10A, AMEL, ENAM, MMP20, KLK4, FAM83H, COL1A1, COL1A2*), маркеры раннего кариеса (поражения молочных зубов) (*ALOX15, ENAM, KLK4, LTF, TUFT1*), исследование которых, дает широкие перспективы в профилактике данной патологии [4].

Не менее значимым генетически детерминированным кариесогенным фактором являются вкусовые наклонности человека в отношении сладкого, обусловленные его генотипом по генам восприятия сладкого вкуса (гены вкуса *TAS1R2* и *TAS1R3*) [2]. Это модулирует чувствительность или нечувствительность к кариесогенным продуктам. Стоит отметить также, прогностическую важность регистрирующихся изменений в качественном и количественном составе микробиоты ротовой полости, которая находится под влиянием не только иммунных факторов, поведенческих и внешнесредовых особенностей, вертикальной передачи микробиоты, но и генетических факторов, способствующих колонизации полезных видов микробов полости рта и невосприимчивости к кариесу, в частности генов-регуляторов микробиома зубного налета (*MUC1-MUC20*).

**Заключение.** Доминирующая роль генетических факторов в формировании структурных особенностей эмали зуба дает возможность утверждать о существенной роли наследственности в резистентности к кариесу и степени выраженности кариозного процесса. Исследование молекулярных аспектов этиологии кариеса является актуальной областью исследований, особенно касательно бактериального состава и геномных профилей бактерий, а также взаимосвязей между микробным разнообразием с их генетическими вариациями метаболических путей и заболеваниями полости рта. Генетический профиль в стоматологии послужит гарантом ранней скрининговой диагностики с выделением групп риска для дальнейшей реализации превентивного лечения стоматологических заболеваний, основанного на молекулярно-генетических данных индивидуального подхода.

#### **Литература:**

1. Наследственные и средовые факторы в развитии кариеса зубов / Ф.З. Савранский, С.Е. Чигарина, Хайкин М.Б., Гришин П.О., Калинин Е.А., Симахов Р.В. // Евразийское Научное Объединение. – 2018. – № 5-4 (39). – С. 212-216.
2. Удина И.Г., Гуленко О.В. Молекулярно-генетические механизмы развития кариеса // Генетика. – 2018. – Т. 54, № 4, – С. 426-434. DOI: 10.7868/S0016675818040045.
3. Allen N.E., Sudlow C., Peakman T., Collins R. UK Biobank Data: come and get it. *Science Translational Medicine*. – 2014. – 6(224): 224ed4. doi:10.1126/scitranslmed.3008601.
4. Opal S., Garg S., Jain J. and Walia I. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J.* – 2015. – 60: 2-11. <https://doi.org/10.1111/adj.12262>

**УДК: 616.248-002-053.2:616.13/16**

Марковская А.И., Потапова Н.Л.

### **ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕРАПИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Проведен систематический обзор результатов исследований, изучавших фармакогенетически обусловленную реакцию на ингаляционные кортикостероиды у пациентов с бронхиальной астмой. На сегодняшний день имеются данные, указывающие на

потенциальные генетические факторы, связанные с реакцией на терапию ингаляционными кортикостероидами, которые могут быть использованы для прогнозирования индивидуального терапевтического ответа детей с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** ингаляционные глюкокортикостероиды, дети, ген, бронхиальная астма

Markovskaya A.I., Potapova N.L.

**EFFECTS OF GENETIC FACTORS ON INHALED CORTICOSTEROID THERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA: RESULTS OF A SYSTEMATIC REVIEW**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A systematic review of the results of studies that studied the pharmacogenetic response to inhaled corticosteroids in patients with bronchial asthma was carried out. To date, there are data pointing to potential genetic factors associated with response to inhaled corticosteroid therapy that can be used to predict individual therapeutic response in children with bronchial asthma.

**Key words:** inhaled corticosteroid, children, gene, bronchial asthma

Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим заболеванием у детей. Около 50% пациентов с астмой имеют начальные симптомы с раннего детства [2]. Одной из ключевых патогенетических характеристик детей с БА является хроническое воспаление в дыхательных путях, поэтому противовоспалительные препараты являются основой базисной контролирующей терапии [1]. Базисная терапия представлена несколькими группами препаратов: ингаляционные глюкокортикостероиды, в том числе с фиксированной комбинацией длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (иГКС), антилейкотриеновые препараты и терапия моноклональными антителами при тяжелом течении болезни [11].

На сегодняшний день известно, что ингаляционные глюкокортикостероиды являются одним из наиболее эффективных способов лечения воспаления у детей с персистирующей БА и предотвращения ремоделирования дыхательных путей [11]. Тем не менее, есть доказательства того, что у некоторых пациентов с БА не удается достичь при использовании иГКС полного ответа.

Результаты фармакогенетических исследований продемонстрировали корреляцию между генами-кандидатами и лекарственными реакциями. В связи с этим цель настоящей работы состояла в обобщении результатов исследований генетических факторов, влияющих на модулирующие эффекты кортикотерапии у детей с бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** Проведен анализ фармакогенетических исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка, eLibrary и др. Глубина поиска составила 10 лет. Литературный поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, дети, полиморфный локус, ген.

**Результаты.** Согласно данным литературы, 5-15% детей с бронхиальной астмой не реагируют на иГКС, что приводит к использованию высоких доз иГКС и увеличению возможности риска побочных явлений [7]. Одной из причин индивидуальной изменчивости ответа пациента на медикаментозное лечение является полиморфизм генов.

Описаны полиморфные варианты гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (Fc fragment of IgE receptor II – FCER2), который косвенно вносит вклад в вариабельность ответа на иГКС путем изменения воспалительных механизмов при данном заболевании [3, 7]. В своем исследовании E.S. Koster et al. выявили, что вариант полиморфизма гена FCER2 rs28364072 (T2206C) связан с более высоким риском госпитализации детей с БА (отношение шансов (OR) = 1,91; 95% доверительный интервал (95%CI) = 1,08-3,40); повышенным риском неконтролируемого течения БА (OR = 2,64, 95%CI = 1,00-6,98) и более высокой суточной дозой иГКС (OR = 2,46, 95%CI = 1,38,-4,39) [9]. K.G. Tantisira et al. установили влияние трех однонуклеотидных полиморфизмов гена FCER2 на повышение уровня сывороточного IgE и ухудшение контроля над течением БА. Авторами была продемонстрирована ассоциация

полиморфизма rs28364072 (T2206C) с тяжелыми обострениями БА у детей на фоне проводимой базисной терапии и ГКС.

Ответ на лечение определяется также полиморфизмами генов ADBR2, VEGF-A, GSDMB, FCER2, SPAT2SL, ASB3 и др. Пациенты-носители аллеля -589T гена IL-4 имеют более выраженную резистентность к ингаляционным кортикостероидам у больных бронхиальной астмой [13].

Члены семейства ферментов гистондеацетилазы (HDAC) участвуют в регуляции воспалительных генов путем удаления ацетильных групп из гистонов [6, 10]. Исследование 70 детей и 35 взрослых с БА показало, что существует значительная корреляция между полиморфизмом rs1741981 в гене гистондеацетилазы 1 (HDAC1) и тяжестью бронхиальной астмы, в то время как полиморфизм rs58677352 в гене HDAC2 не показал корреляции с тяжестью заболевания. У детей с генотипом rs1741981 CC наблюдалось меньшее увеличение процента ОФВ<sub>1</sub> в ответ на терапию кортикостероидами по сравнению с детьми с генотипами СТ и ТТ [7].

Ген регулятора биосинтеза сфинголипидов 3 (ORMDL3) в локусе 17q21 экспрессируется повсеместно и кодирует белок, который является ключевым медиатором в снижении синтеза сфинголипидов. При бронхиальной астме сфинголипиды играют важную роль в синтезе многих воспалительных белков. Ген ORMDL3 увеличивает риск дебюта БА в детском возрасте. Было показано, что полиморфизм rs2872507, который модулирует экспрессию гена ORMDL3, имеет значительную корреляцию с БА. В исследовании 311 детей с персистирующей бронхиальной астмой и 276 детей контрольной группы было продемонстрировано, что полиморфизм rs2872507 связан с экспрессией гена ORMDL3 и с ответом на лечение иГКС у детей с atopической астмой [12, 14].

Члены семейства факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factors – VEGF) регулируют ангиогенез и проницаемость сосудов [11]. Уровень VEGF повышен у пациентов с БА и способствует чувствительности и ремоделированию дыхательных путей [13]. Было показано, что лечение пациентов с БА снижает уровни VEGF, а ингибирование VEGF уменьшает симптомы астмы у мышей. Исследование, в котором изучалось влияние гена VEGF-A у 131 ребенка с БА, получавшего различные виды терапии (иГКС – флутиказона пропионат или антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст) в течение 12 месяцев, продемонстрировал, что полиморфизм rs2146323 A>C был связан с реакцией на лечение иГКС. В частности, у пациентов с генотипом AA наблюдалось большее улучшение ОФВ<sub>1</sub>, по сравнению с детьми с генотипами AC и CC. Однако среди детей, получавших монтелукаст, генотип AA был связан с неконтролируемой астмой и худшим соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ по сравнению с другими генотипами [4].

В исследовании J. Huang et al. определили ассоциации между индуцируемыми стрессом полиморфизмами фосфопротеина 1 (stress-induced phosphoprotein 1 – STIP1) и индуцируемого глюкокортикоидами транскрипта 1 (glucocorticoid-induced transcript 1 – GLCCI1) в сопоставлении с восприимчивостью к терапии ИГКС у 263 детей с БА. Было показано, что STIP1 гомозигота rs2236647 дикого типа (CC) была связана с повышенным риском развития астмы у детей (OR = 1,86, 95% ДИ: 1,21-2,86), но не связана с ответом на иГКС. GLCCI1 полиморфизмы rs37969, rs37972 и rs37973 не были связаны с риском развития БА у детей, при этом выявлены значительные ассоциации между мутантными генотипами rs37969, rs37972 и rs37973 и меньшим улучшением функции внешнего дыхания после лечения иГКС в течение 3 месяцев (p = 0,036, p = 0,010 и p = 0,003, соответственно) [5, 8, 15].

**Заключение.** Несмотря на достигнутые успехи в лечении бронхиальной астмы, существуют определенные сложности в достижении контроля заболевания. Понимание патогенеза БА и влияния генетических полиморфизмов на эффективность применения иГКС может привести к персонализированной терапии и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой в будущем.

**Литература:**

1. Добрынина О.Д. Прогнозирование риска ранней манифестации бронхиальной астмы у детей / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 299.
2. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, О.В. Зайцева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 124-132.
3. Global Strategy for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. <http://www.ginasthma.org>
4. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review / Н. Duong-Thi-Ly, Н. Nguyen-Thi-Thu, L. Nguyen-Hoang [et al.] // J Int Med Res. – 2017. – Dec;45(6):1818-1830. doi: 10.1177/0300060516683877.
5. Застрожина А.К. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы / А.К. Застрожина, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 27 (5). – С. 64-68.
6. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster, A.H. Maitland-van der Zee, R. Tavendale // Allergy. – 2011. – Dec;66(12):1546-52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02701.x.
7. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma / K.G. Tantisira, E.S. Silverman, T.J. Mariani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Dec;120(6):1285-91. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
8. Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives / J. Perez-Garcia, A. Espuela-Ortiz, F. Lorenzo-Diaz, M. Pino-Yanes // Pharmgenomics Pers Med. – 2020. – №13. – P. 89-103. DOI: 10.2147/PGPM.S201276.
9. Β 2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Effect on Childhood Asthma Severity and Response to Treatment / A.A. Alghobashy, S.A. Elsharawy, U.M. Alkholy [et al.] // Pediatr Res. – 2018. – №83(3). – P. 597-605. DOI: 10.1038/pr.2017.304.
10. Royce S.G. Histone deacetylases and their role in asthma / S.G. Royce, T.C. Karagiannis // J Asthma. – 2012. – Mar;49(2):121-8. doi: 10.3109/02770903.2011.648298.
11. Orm/ORMDL proteins: Gate guardians and master regulators / D. Davis, M. Kannan, B. Wattenberg // Adv Biol Regul. – 2018. – Dec; 70:3-18. doi: 10.1016/j.jbior.2018.08.002.
12. Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in TH2 cytokine levels / M. Schedel, S. Michel, V.D. Gaertner [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Oct;136(4):893-903.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.014.
13. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases / M. Shibuya // J Biochem. – 2013. – Jan;153(1):13-9. doi: 10.1093/jb/mvs136.
14. Фактор роста эндотелия сосудов и иммунная система / Е.П. Киселева, А.П. Крылов, Э.А. Старикова, С.А. Кузнецова // Успехи современной биологии. – 2009. – Том 129, №4. – С. 1-12.
15. Asthma treatment outcome in children is associated with vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms / M. Balantic, M. Rijavec, M. Skerbinjek Kavalar [et al.] // Mol Diagn Ther. – 2012. – Jun 1;16(3):173-80. doi: 10.1007/BF03262206.
16. Effects of STIP1 and GLCC11 polymorphisms on the risk of childhood asthma and inhaled corticosteroid response in Chinese asthmatic children / J. Huang, X. Hu, X. Zheng [et al.] // BMC Pulm Med. – 2020. – Nov 18;20(1):303. doi: 10.1186/s12890-020-01332-2.

УДК 616.2-022

Нагиева Л.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А.

**СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПИДОВ  
И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ  
У ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРИ COVID-19**

*ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск*

**Резюме.** 84 офтальмологических больных (50 с COVID-19, 34 SARS-Cov2 негативных и 64 здоровых взрослых людей) приняли участие в исследовании. В крови и глазной жидкости офтальмологических больных содержание окисленных форм липидов достоверно увеличено по отношению к здоровым людям. Присоединение COVID-19 сопровождается достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови.

**Ключевые слова:** офтальмологические больные, COVID-19, окислительный стресс, воспаление

**Summary.** 84 ophthalmic patients (50 with COVID-19, 34 SARS-Cov2 negative and 64 healthy adults) took part in the study. In the blood and eye fluid of ophthalmic patients, the content of oxidized lipid forms was significantly increased relative to healthy people. The addition of COVID-19 is accompanied by a significant additional increase in the content of oxidized forms of lipids and pro-inflammatory interleukins in the blood.

**Key words:** ophthalmic patients, COVID-19, oxidative stress, inflammation

Осложнения со стороны органов зрения нередко сопутствуют COVID-19 [1]. В качестве важных патогенетических механизмов развития COVID-19 рассматриваются воспаление и окислительный стресс [2].

**Цель исследования.** Выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления у офтальмологических больных на фоне COVID-19 путем определения окислительно модифицированных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови и слезной жидкости больных.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 84 офтальмологических больных с катарактой, глаукомой, диабетической ретинопатией, эпиретинальной мембраной, гемофтальмом и некоторыми другими заболеваниями. Из этого числа у 50 был выявлен COVID-19, а 34 были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа), 26 здоровых людей человек без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и пол, обследованы на содержание в крови и слезной жидкости окисленных форм липидов, а 64 на содержание провоспалительных интерлейкинов. В крови определяли содержание окислительно модифицированных липидов. на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и 278нм/E204нм [3]. Кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe<sup>2+</sup> [4]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах приведены в таблице 1.

Содержание неокисленных форм липидов, имеющих максимум поглощения при 204 нм, не различалось между обследуемыми группами. За исключением гидроперекисей липидов, содержание которых в контрольной группе было достоверно увеличено более чем в 2 раза по отношению к здоровым людям, содержание других окисленных липидов, не различалось

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

между контрольной группой и здоровыми людьми. В отличие от этого содержание всех окисленных форм липидов у больных офтальмологическими заболеваниями и COVID-19 было достоверно выше по сравнению с группой здоровых людей и контрольной группой. в 1,4-2,8 раза. Особенно сильно были увеличены гидроперекиси липидов (табл.1).

Таблица .1 Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	0,586± 0,046	0,037± 0,029	0,057± 0,007	0,013 ±0,002	0,021± 0,002	7,12± 0,85	27,5± 1,73
Контроль) (n=34)	0,505± 0,0230 P <sub>2,1</sub> = 0,243	0,031± 0,0024 P <sub>2,1</sub> = 0,905	0,063± 0,045 P <sub>2,1</sub> = 0,792	0,011± 0,0013 P <sub>2,1</sub> = 0,339	0,0215± 0,0035 P <sub>2,1</sub> = 0,901	5,88± 0,455 P <sub>2,1</sub> < 0,905	58,3± 1,18 P <sub>2,1</sub> < 0,001
COVID-19 (n=50)	0,540± 0,018 P <sub>3,1</sub> = 0,585 P <sub>3,2</sub> = 0,216	0,051± 0,002 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> < 0,001	0,099± 0,0062 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> < 0,001	0,023± 0,001 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> < 0,001	0,0450± 0,0038 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> < 0,001	9,70± 0,467 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,1</sub> < 0,001	78,1± 2,63 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> <0,001

Метод-УФ спектроскопии позволяет анализировать липидные экстракты из слезной жидкости. Содержание неокисленных липидов в глазной жидкости офтальмологических больных достоверно снижалось по отношению к здоровым людям в 1,45 раза у SARS-Cov2 негативных больных и в 2 раза у больных с COVID-19. Единственное достоверное различие в содержании в слезной жидкости SARS-Cov2 негативных больных окисленных липидов состояло в увеличении индекса 233/204, отражающего отношение диеновых конъюгатов к неокисленным липидам. В отличие от этого, в группе больных с COVID-19 относительные индексы 233/204 и 278/204, а также абсолютное содержание диеновых конъюгатов в слезной жидкости имели достоверные различия со здоровыми людьми и были увеличены в 3-4,4 раза. Достоверных различий в определяемых показателях между контрольной группой больных и больных с COVID-19 не установлено (табл. 2).

Таблица 2

Показатели окисленности липидов в слезной жидкости в обследованных группах

Группы	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
Здоровые люди (n=26)	0,933± 0,335	0,087± 0,014	0,076± 0,010	0,0258± 0,0055	0,0213± 0,0039	2,24± 0,21
Контроль (n=29)	0,642± 0,089 P <sub>2,1</sub> = 0,040	0,164± 0,051 P <sub>2,1</sub> = 0,160	0,285± 0,0618 P <sub>2,1</sub> = 0,007	0,0311± 0,0070 P <sub>2,1</sub> = 0,535	0,0757± 0,0140 P <sub>2,1</sub> = 0,081	4,52± 0,898 P <sub>2,1</sub> = 0,142
COVID-19 (n=10)	0,469± 0,10381 P <sub>3,1</sub> = 0,004 P <sub>3,2</sub> = 0,216	0,119± 0,018 P <sub>3,1</sub> = 0,185 P <sub>3,2</sub> = 0,481	0,286± 0,0271 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> = 0,986	0,0373± 0,0044 P <sub>3,1</sub> = 0,113 P <sub>3,2</sub> = 0,477	0,0921± 0,0094 P <sub>3,1</sub> < 0,001 P <sub>3,2</sub> = 0,339	6,57± 1,15 P <sub>3,1</sub> = 0,014 P <sub>3,2</sub> = 0,175



При исследовании содержания интерлейкинов в крови установлено достоверное увеличение провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-18 и снижение в контрольной группе по отношению к здоровым людям в 2,4 и 1,7 раза, соответственно. В группе больных с COVID-19 содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 было достоверно увеличено по отношению к здоровым людям, а ИЛ-8 и к SARS-Cov2 негативным больным. Достоверных изменений в содержании противовоспалительного ИЛ-10 не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Содержание интерлейкинов в плазме крови в обследованных группах (пг/мл)

Группы	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
Здоровые люди (n=64)	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16
Контроль (n=28)	5,73±0,66 P <sub>2,1</sub> <0,001	6,97±1,02 P <sub>2,1</sub> =0,271	3,92±0,71 P <sub>2,1</sub> =0,702	266±23 P <sub>2,1</sub> <0,001
COVID-19 (n=51)	7,78±1,56 P <sub>3,1</sub> =0,0013 P <sub>3,2</sub> =0,232	26,2±3,28 P <sub>3,1</sub> <0,001 P <sub>3,2</sub> <0,001	5,19±0,69 P <sub>3,1</sub> =0,318 P <sub>3,2</sub> =0,248	260±25 P <sub>3,1</sub> <0,001 P <sub>3,2</sub> =0,859

**Выводы.** В крови и глазной жидкости офтальмологических больных содержание окисленных форм липидов достоверно увеличено по отношению к здоровым людям. Присоединение COVID-19 сопровождается достоверным дополнительным возрастанием содержания окисленных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови.

#### Литература:

1. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Н., Олефир Я.В., Гажданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. - 2020. – Т. 26. - №. 4. - С. 244–247.
2. Kharel Sitaula R, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, Upadhyay MP, Biswas J. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology. // Clin Ophthalmol. – 2020. – № 14. – P. 2807-2820.
3. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. – 2015. – 7 (11). – С.186-192.
4. Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей. // Дальневосточный медицинский журнал

УДК 616.34-053(075.8).

Недид С.Н., Штарберг М.А., Бородин Е.А.

### **ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПИДЫ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В КРОВИ И СТЕНКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИВЕРСИОННОМ КОЛИТЕ У КРЫС. ВЛИЯНИЕ ОЛБЛЕПИХОВОГО МАСЛА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА**

*ФГБОУ ВО Амурская Государственная медицинская академия, Благовещенск*

**Резюме.** Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается развитием воспаления в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника, проявляющегося увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-18. Введение фитосредств антиоксидантного действия позволяет уменьшить воспалительную реакцию. Сделать выводы о влиянии облепихового масла и дигидрокверцетина на состояние процессов перекисного окисления липидов в стенке

отключенного от пищеварения отдела толстого кишечника затруднительно в связи с высоким содержанием окисленных форм липидов в облепиховом масле.

**Ключевые слова:** диверсионный колит, окислительный стресс, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-альфа, облепиховое масло, дигидрокверцетин.

**Summary.** Experimental diversion colitis in rats is accompanied by the development of inflammation in the part of the large intestine disconnected from digestion, which is manifested by an increase in the content of IL-10 and IL-18. The introduction of phytochemicals with antioxidant action can reduce the inflammatory response. It is difficult to draw conclusions about the effect of sea buckthorn oil and dihydroquercetin on the state of lipid peroxidation processes in the wall of the large intestine that is disconnected from digestion due to the high content of oxidized forms of lipids in sea buckthorn oil.

**Keywords:** diversion colitis, oxidative stress, IL-10, IL-18, TNF-alpha, sea buckthorn oil, dihydroquercetin.

Диверсионный колит – это неспецифическое воспаление сегмента толстой кишки, отключённой из пищеварения [1]. В качестве механизмов, лежащих в основе развития диверсионного колита, рассматриваются развитие окислительного стресса и воспалительной реакции в слизистой оболочке толстого кишечника [2].

**Цель исследования:** оценить интенсивность окислительного стресса и воспаления у крыс при экспериментальном диверсионном колите у крыс и выяснить возможность коррекции этих нарушений с помощью введения в отключенный от пищеварения отдел толстого кишечника фитосредств антиоксидантного действия.

**Материалы и методы исследования.** Крысы оперировали в объеме лапаротомии, раздельной сигмостомии. В условиях вивария под общей ингаляционной анестезией выполнена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости нисходящая ободочная кишка разобщена на уровне средней трети. Проксимальный и дистальный концы нисходящей ободочной кишки выведены на переднюю брюшную стенку через отдельные разрезы, фиксированы к мышцам и коже. В отключенный отдел установлен катетер Нелатона 8СН (рисунок).

Животные были разделены на контрольную и две экспериментальные группы (опытные 1 и 2). Экспериментальным животным в отключенную от пищеварения толстую кишку дважды в день вводили по 1 мл концентрата облепихового масла (БАД «Облепиховое масло», Радоград) (опытная группа 1) и 1 мл 0,5% эмульсии дигидрокверцетина в облепиховом масле (опытная группа 2). По истечению двенадцати недель животные выводилось из эксперимента. Во фрагменте отключенной от пищеварения толстой кишки и плазме крови определяли содержание

окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов - диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм и витамина Е [3]. В плазме крови кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов по способности окислять ионы  $Fe^{2+}$  [4] и содержание ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО-альфа методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».



**Рис.** Зонд для введения фитосредств в отключенный отдел толстого кишечника.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблице 1 приведены результаты определения содержания продуктов перекисного окисления липидов и витамина Е в плазме крови в обследованных группах.

В крови животных контрольной группы по отношению к интактным было достоверно увеличено содержание конъюгированных триенов, кетодиенов и гидроперекисей липидов. Величины ДК и витамина Е у контрольных животных были выше в сравнении с интактными, но различия не имели статистической достоверности.

Таблица 1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	233нм/мл	278нм/мл	Гидроперекиси липидов (нмоль/мл)	Витамин Е (мкг/мл)
Интактная (n=5)	0,233±0,034	0,05±0,009	79,0±13,4	22,8±0,43
Контрольная (n=5)	0,282±0,035	0,082±0,005*	134±29,8*	29,2±0,39
Опытная 1 (n=5)	0,249±0,023	0,089±0,009	129±38,3	25,8±0,90
Опытная 2 (n=5)	0,246±0,075	0,088±0,023	126±38,4	26,7±1,08

\* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и интактной группами животных.

Животные двух экспериментальных групп практически не различались между собой и животными контрольной группы по определяемым показателям.

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов установлено статистически достоверное увеличение содержания ИЛ-10 и ИЛ-18 крови животных контрольной группы по отношению к интактным. У контрольных животных содержание ФНО-альфа было почти в два раза выше чем у контрольных, но вследствие большого разброса величин изменения не имели статистической достоверности. В крови животных первой и второй экспериментальных групп содержание ИЛ-10 было снижено на 63% и 75%, соответственно, по отношению к контрольной группе, а изменения в содержании ИЛ-18 и ФНО-альфа не были достоверными.

Таблица 2

Содержание интерлейкинов и ФНО-альфа в плазме крови в обследованных группах

Группы	ИЛ-10 (пкг/мл)	ИЛ-18 (пкг/мл)	ФНО-альфа (пкг/мл)
Интактная (n=5)	15,4±3,63	1,51±0,33	2,56±0,88
Контрольная (n=5)	28,1±3,75*	2,643±0,56*	4,93±1,46
Опытная 1 (n=5)	17,2±2,17**	2,644±1,46	4,606±1,54
Опытная 2 (n=5)	16,1±1,88**	3,56±2,07	3,033±1,66

\* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и интактной группами животных.

\*\* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и опытными группами животных.

При исследовании содержания окисленных форм липидов в стенке отключенного от пищеварения толстого кишечника не выявлено достоверных различий в содержании ДК, кетодиенов и конъюгированных триенов между обследуемыми группами. В отличие от этого содержание витамина Е у животных опытных групп было достоверно в 2 раза выше, чем в интактной и контрольной группах.

При анализе используемого нами БАД «Облепиховое масло» установлено, что содержание в нем ДК и конъюгированных триенов с кетодиенами, выраженное в единицах оптической плотности при 233нм и 278нм, составило, соответственно, 942 и 362 ед. ОП, гидроперекисей липидов 4,5 мкмоль/мл, витамина Е 2,59 мг/мл и было на порядки выше величин этих показателей в стенке кишки. Поэтому весьма

Таблица 3

Показатели окисленности липидов в стенке кишки в обследованных группах

Группы	233нм/г ткани	278нм/г ткани	Витамин Е (мкг/г)
Интактная (n=5)	6,30±0,73	1,385±0,199	173,42±41,177
Контрольная (n=5)	7,26±0,80	1,82±0,170	189,2±38,823
Опытная 1 (n=5)	9,32±1,08	3,17±0,713	372,4±39,680*
Опытная 2 (n=5)	10,82±3,9	2,65±0,875	367,8±35,818*

\*\* - (p<0,05) достоверность различий между контрольной и опытными группами животных.

Вероятно, что несмотря, на промывку физраствором отключенного отдела кишечника перед выведением животных из эксперимента, часть облепихового масла оставалась в кишечнике и вносила вклад в измеряемые величины.

**Выводы.** Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается развитием воспаления в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника, проявляющегося увеличением содержания ИЛ-10 и ИЛ-18. Введение фитосредств антиоксидантного действия (облепиховое масло, дигидрокверцетин) позволяет уменьшить воспалительную реакцию и предотвратить увеличение содержания ИЛ-10. Сделать выводы о влиянии облепихового масла и дигидрокверцетина на состояние процессов перекисного окисления липидов в стенке отключенного отдела толстого кишечника затруднительно в связи с высоким содержанием окисленных форм липидов в облепиховом масле.

#### **Литература:**

1. Багишев Р.А., Кривигина Е.В., Жигаев Е.Ф., Козин В.А. Диверсионный колит. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 5. – С.119-121.
2. Carlos Augusto Real Martinez, Murilo Rocha Rodrigues, Daniela Tiemi Sato, Camila Morais Gonfalves da Silua, Danilo Toshio Kanno, Roberta Lais dos Santos Mendonfa, Jose Aires Pereira. Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant effects of the sucralfate in diversion colitis. // J. Coloproctol. – 2015. – № 35(2). – P.90-99.
3. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways. // Der Pharma Chemica. – 2015. – № 7 (11). – С.186-192.
4. Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – N 4. – С.73-77.

УДК 616.4

Нечукин Г.Р., Хрипченко А. Д., Лидохова О. В.  
**РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИМИКРИИ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНЫХ  
АНТИГЕНОВ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

*ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, Россия*

**Аннотация.** Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству герпесвирусов и является самой распространенной и высоконтагиозной вирусной инфекцией. Особенность Вируса Эпштейна-Барр - его генетический код. Основную часть генома данного вируса составляют участки, экспрессирующие регуляторные белки, которые позволяют реализовывать трехступенчатый жизненный цикл. На сегодняшний день доказано, что Вирус Эпштейна-Барр способен играть ключевую роль в патогенезе рассеянного склероза. В статье рассмотрен жизненный цикл Вируса Эпштейна-Барр, патогенез вирусной индуцированной трансформации, а также его связь с рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** Вирус Эпштейна-Барр, молекулярная мимикрия, рассеянный склероз.

Nechukin G.R., Khripchenko A.D., Lidokhova O.V.  
**THE ROLE OF EPSTEIN-BARR MOLECULAR MIMICRY OF VIRAL ANTIGENS  
IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS**

*Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko Ministry of Health of the  
Russian Federation, Voronezh, Russia*

**Abstract.** Epstein-Barr virus belongs to the herpesvirus family. And it is the most common and highly contagious viral infection. A feature of VEB is its genetic code. The main part of the genome of this virus is made up of regions expressing regulatory proteins that allow the implementation of a three-step life cycle. Nowadays, EBV has been proven to play a key role in the pathogenesis of multiple sclerosis. The article discusses the life cycle of EBV, the pathogenesis of EBV induced transformation and the relation of EBV and multiple sclerosis.

**Keywords:** Epstein-Barr virus, molecular mimicry, multiple sclerosis.

**Введение.** Герпесвирусные инфекции занимают лидирующие позиции в человеческой популяции. Известно, что более чем у 90% взрослого населения обнаруживаются маркеры хронической инфекции - иммуноглобулины G к капсидному и нуклеарному антигенам вируса. Также доказано, что после инфицирования Вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, ЭБВ) у человека может формироваться пожизненный нестерильный иммунитет. Указанные научные факты обуславливают интерес учёных к ВЭБ, его жизненному циклу, патогенезу заболеваний, индуцированных ВЭБ.

**Цель.** Определить роль молекулярной мимикрии Эпштейн-Барр вирусных антигенов в развитии рассеянного склероза, используя актуальные публикации.

**Методы исследования.** Проводился анализ актуальных статей, посвященных описанию жизненного цикла ВЭБ, патогенезу ВЭБ индуцированных патологий. А также изучались статьи, описывающие инфицирование ВЭБ, как этиологический фактор рассеянного склероза. Поиск материалов осуществлялся с использованием баз данных Web of Science и Scopus.

**Вирус Эпштейн-Барр,** геномом двухцепочечной ДНК, содержащим приблизительно 100 белок-кодирующих генов и многочисленные некодирующие РНК и микроРНК. Как и все герпесвирусы, ВЭБ имеет как продуктивный (литический) цикл, так и непродуктивную (латентную) фазу. ВЭБ устанавливает долгосрочную латентную инфекцию В-лимфоцитов и

продуктивную инфекцию в эпителиальных клетках. Существует два штамма ЭБВ, но влияние генетических вариаций на развитие рассеянного склероза не известно [1].

ВЭБ первично инфицирует только эпителиальные за счёт встроенных в вирион гликопротеинов: gp350, опосредует адгезию к CR2<sup>+</sup> клеткам, в противном же случае используется комплекс gH/gL, взаимодействующий с VMRF-2 и интегрином β1 для CR2<sup>+</sup> клеток [3].

Инфицирование В-клеток происходит при связывании gp350 с CR2 (CD21) и CR1 (CD35) вместе с gP42, приводящее к образованию комплекса с МНС-II [4,5]. Далее следует эндоцитоз вируса, где слиянию способствуют (gB+gH+gL)-комплекс. В результате тримерный gB изменяет конформацию высвобождению вируса в цитоплазму [8].

Вирус Эпштейн-Барр за счет экспрессии EBNA1 и LMP1, LMP2 индуцирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов памяти. Эти белки позволяют инфицированным В-клеткам выживать и попадать в пул В-лимфоцитов памяти. Связь вирусного жизненного цикла с развитием рассеянного склероза не выявлена [2].

В дополнение к В-клеткам и эпителиальным клеткам, ВЭБ может поражать Т-клетки, гладкомышечные клетки и NK-клетки, механизм проникновения которых неясен [9].

**Рассеянный склероз** — это хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Первые доказательства роли ВЭБ в патогенезе рассеянного склероза появились в 1979 году, когда Фрейзер в своей статье сообщил, что лимфоциты периферической крови пациентов с рассеянным склерозом имеют повышенную тенденцию к спонтанной трансформации В-лимфоцитов [5].

Латентная и персистирующая ВЭБ-инфекция является хроническим источником вирусной антигенной стимуляции. При рассеянном склерозе наблюдаются вирусные антигены тропные к аутоантителам [6,7]. В настоящее время выяснено, что CD8 Т-клетки пациентов с рассеянным склерозом аутореактивны к основным белкам миелина – МВР (протеолипидный белок - PLP, миелин-ассоциированный гликопротеин - MAG, гликопротеин миелиновых олигодендроцитов - MOG). Однако МВР-реактивные Т-клетки, также реагируют на некоторые домены белка-EBNA1, также установлен факт и механизм миграции лимфоцитарных ВЭБ+ клеток в ЦНС с их последующей инфильтрацией и реактивацией [10,11].

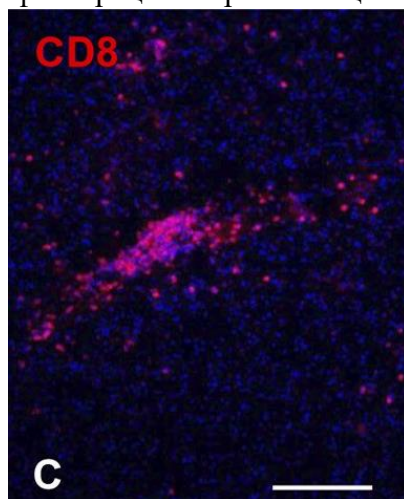


Рис. 1. ВЭБ-инфекция и инфильтрация CD8-Т-клеток в головном мозге при рассеянном склерозе, иммуноокрашивание CD8 [10]

#### Выводы:

1. Экспрессия EBNA1 и LMP1, LMP2 позволяет инфицированным В-клеткам выживать и попадать в пул В-лимфоцитов памяти, что способствует дальнейшему протеканию жизненного цикла ВЭБ.

2. Морфогенетические особенности ВЭБ способствуют проникновению вирусных частиц в ЦНС, формированию реактивности к основным белкам миелина – МВР, что обуславливает аутоагрессию к миелиновым оболочкам нервных волокон и формирование органических поражений нервной системы.
3. Формирование инфильтратов CD8 Т-лимфоцитов в ЦНС инициирует патобиологические механизмы, приводящие к аутоиммунным реакциям.
4. Молекулярная мимикрия с пептидами ЭБВ приводит к перекрестной активации аутореактивных Т- или В-клеток, может быть вовлечена в нейропатогенез связанных с ЭБВ расстройств ЦНС.

**Литература:**

1. Gunnar Houen, Nicole Hartwig Trier Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases // *Frontiers in Immunology*. - 2021. - p. 63-76. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488588> (date of the application: 10.10. 2022).
2. Anette Holck Draborg, Karen Duus, Gunnar Houen Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases // *Journal of Immunology Research*. - 2013. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062777/> (date of the application: 11.10. 2022).
3. Jia Chen, Richard Longnecker. Epithelial cell infection by Epstein–Barr virus. // *FEMS Microbiology Reviews*. - 2019. - №43(6). - p. 674–683. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31584659/> (date of the application: 11.10. 2022).
4. Javier G. Ogembo, Lakshmi Kannan, Ionita Ghiran, Anne Nicholson-Weller, Robert Finberg, George C. Tsokos, Joyce D. Fingerth. Human Complement Receptor Type 1/CD35 is an Epstein-Barr Virus Receptor. // *HHS Author Manuscripts*. - 2013. - №3(2). - p. 371–385. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416052/> (date of the application: 11.10. 2022).
5. Amit Bar-Or, Rui Li Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances // *The Lancet Neurology*. - 2021. - №20(6). - p. 470-483. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930317/> (date of the application: 13.10. 2022).
6. Giancarlo Comi, Amit Bar-Or, Hans Lassmann, Antonio Uccelli, Hans-Peter Hartung, Xavier Montalban, Per Solberg Sørensen, Reinhard Hohlfeld, Stephen L Hauser, Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders // *Annals of neurology*. - 2021. - №89(1). - p. 13-23. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091175/> (date of the application: 15.10. 2022).
7. Tohid Gharibi, Zohreh Babaloo, Arezoo Hosseini, Farogh Marofi, Abbas Ebrahimi-Kalan, Saeed Jahandideh, Behzad Baradaran The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis // *Immunology*. - 2020. - №160(4). - p. 325-335. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249925/> (date of the application: 17.10. 2022).
8. Borros Arneith Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? // *Immunology*. - 2021. - №268(12). - p. 4587-4593. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083867/> (date of the application: 17.10. 2022).
9. Samantha S. Soldan, Paul M. Lieberman Epstein–Barr virus and multiple sclerosis // *Nature Public Health Emergency Collection*. - 2022. - p. 1-14. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391262/> (date of the application: 17.10. 2022).
10. Caterina Veroni, Francesca Aloisi The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Dialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis // *Frontiers in Immunology*. - 2021. - №12 - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305896/> (date of the application: 18.10. 2022).
11. Barbara Serafini, Barbara Rosicarelli, Caterina Veroni, Gina Adriana Mazzola, Francesca Aloisi. Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism // *Journal of Virology*. - 2019. - №93(24) - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578295/> (date of the applicati

УДК 616.092:616.9

Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомолова И.К.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСА SARS-COV-2  
В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Новый вирус SARS-CoV-2 уже в течение как минимум трех лет заставляет мировое научное общество активно изучать новую коронавирусную инфекцию. Установлено, что особенное строение вируса оказывает большое влияние на клетки эндотелия сосудов, приводя к дисфункции органов и тканей. Эндотелиальные клетки служат барьером между кровеносными сосудами и клетками различных органов, поэтому, при проникновении вируса SARS-Cov-2 организм испытывает стресс, приводящий к нарушению нормального гомеостаза. В таком состоянии ключевым механизмом развития заболевания является эндотелиальная дисфункция. Установление патофизиологических механизмов развития новой коронавирусной инфекции способствует разработке новых более эффективных методов диагностики, лечения и профилактики заболевания, получившее статус пандемии в современном обществе.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2; эндотелиальная дисфункция; новая коронавирусная инфекция; гомеостаз.

Oparina A.G., Dolina A.B., Bogomolova I.K.

**PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THE SARS-COV-2 VIRUS IN  
THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN A NEW  
CORONAVIRUS INFECTION**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The new SARS-CoV-2 virus has been forcing the world scientific society to actively study a new coronavirus infection for at least three years. It has been established that the special structure of the virus has a great effect on vascular endothelial cells, leading to dysfunction of organs and tissues. Endothelial cells serve as a barrier between blood vessels and cells of various organs, therefore, when the SARS-Cov-2 virus penetrates the body experiences stress leading to a violation of normal homeostasis. In this state the key mechanism of the disease development is endothelial dysfunction. The establishment of pathophysiological mechanisms of the development of a new coronavirus infection contributes to the development of new more effective methods of diagnosis, treatment and prevention of the disease which has received the status of a pandemic in modern society.

**Key words:** SARS-CoV-2; endothelial dysfunction; new coronavirus infection; homeostasis.

30 января 2020 года в связи с возникновением и распространением новой коронавирусной инфекции Всемирная организация здравоохранения объявила о COVID-19 как чрезвычайной ситуации в здравоохранении [1]. 11 февраля 2020 г. новый вирус получил название «SARS-CoV-2», а болезнь получила название «COVID-19». Согласно данным ежедневного мониторинга COVID-19 на базе Университета Джона Хопкинса, по состоянию на 19 октября 2022 года известно уже о более 625 миллионах случаев заболевания COVID-19 в мире, количество умерших также неуклонно растет и превышает 6,5 миллионов [2].

Коронавирус состоит из спирального капсида и одноцепочечного генома РНК [3]. Геном этого вируса обладает необычно большим размером и варьирует от 27 до 32 кд, а диаметр их частиц колеблется от 100 до 160 нм. Семейство Coronaviridae включает четыре рода: альфа-коронавирус, бета-коронавирус, гамма-коронавирус и дельта - коронавирус. Интересующий нас вирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, принадлежит к роду бета-коронавирусов и считается зоонозным патогеном, который может поражать различные виды [3]. Геном SARS-CoV-2 кодирует по меньшей мере четыре основных структурных белка: мембрану (M), оболочку (E), нуклеокапсид (N) и шип (S) [4].



Белок М или мембранный гликопротеин М. Его длинный С-концевой домен, включающий амфифильную область и гидрофильный хвост, связывается с внутренним листком мембраны, образуя матрицеподобную решетку, что объясняет значительную толщину оболочки коронавируса. Белок М, связываясь с нуклеокапсидом, помогает сформировать вирус в целом [5]. Белок Е играет большую роль в сборке вируса и морфогенезе вирионов и идентифицирован как фактор вирулентности, обуславливая патогенез заболевания [6]. N белок выполняет функцию присоединения и сборки генома вирусной РНК к длинной спиральной структуре нуклеокапсида или матрице рибонуклеопротеида [4]. Спайковый белок S, большой мембранный гликопротеин I типа, который опосредует связывание с рецепторами и слияние мембран.

Взаимодействие вируса с клеткой начинается со связывания спайкового белка S с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), что обуславливает последующее соединение мембраны вируса SARS-CoV-2 с мембраной клетки-хозяина [4]. Согласно некоторым исследованиям известно, что АПФ2 в большей степени сосредоточен на поверхности эндотелия в слизистой оболочке носовой и ротовой полости, легких и кишечного тракта [7]. Также, АПФ2 экспрессируется в различных органах, по этой причине проникновение коронавируса в клетки зависит от экспрессии АПФ2 и протеаз. При попадании коронавируса в эндотелиальные клетки мгновенно инициируются процессы трансляции, репликации и непосредственного повреждения эндотелия, что завершается гибелью клеток [7].

Эндотелиальные клетки служат защитным барьером между кровеносными сосудами и клетками различных органов. Эти клетки выстилают внутреннюю клеточную оболочку артерий, вен и капилляров, поэтому находятся в тесном контакте с кровью. Установлено, что сосудистый эндотелиальный гликокаликс, находящийся на поверхности всех эндотелиальных клеток играет огромную роль в регулировании таких механизмов, как процесс свертывания крови, воспаление, сосудистая проницаемость [8]. Регуляция проницаемости сосудов является одним из основополагающих патофизиологических механизмов поддержания гомеостаза. При обычных условиях клетки эндотелия избирательно регулируют проницаемость эндотелия, тем самым поддерживая целостность и нормальную регуляцию сосудистого русла. Важную роль в данном процессе играет белок клеточной адгезии эндотелия сосудов из семейства кадгеринов - VE-кадгерин. В условиях клеточного стресса, возникающего на фоне ишемии, реперфузионного повреждения, наличия токсинов, различных медиаторов воспаления и др., происходит нарушение гомеостаза, выделение и разрушение эндотелиального гликокаликса сосудов [8]. При новой коронавирусной инфекции происходит выработка IL-1, который непосредственно может снижать уровень VE-кадгерина и, тем самым, влиять на целостность эндотелия, приводя к повышению проницаемости капилляров [8]. К тому же, попадание SARS-CoV-2 через АПФ2 вызывает снижение экспрессии АПФ2, связанного с мембраной и косвенно активирует калликреин-кининовую систему. Все эти процессы в конечном итоге приводят также к увеличению проницаемости сосудов. При неизбирательной проницаемости капилляров, происходит накопление жидкостей, белков и различных воспалительных факторов в альвеолярном пространстве, нарушая адекватную функцию оксигенации органов и тканей [8].

Являясь регуляторами текучести крови, активации лейкоцитов, агрегации и адгезии тромбоцитов, эндотелиальные клетки принимают участие во всех физиологических процессах организма. Дисфункция эндотелия является ключевым звеном развития различных патологических процессов в органах и тканях организма. Поэтому в контексте новой коронавирусной инфекции эндотелиальная дисфункция имеет одно из ведущих мест и неразрывно связана с дисфункцией органов, обуславливая клиническую картину заболевания. [7, 9]. Исходя из этого, любое нарушение целостности клеток эндотелия приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и способствует распространению воспаления и еще большей дисфункции эндотелия [10].

**Литература:**

1. Gorbalenya A.E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. // *Nature Microbiology*. – 2020. – № 2. DOI 10.1038 / s41564-020-0695- 3.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов. // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – № 10(2). – С. 221-246. – DOI 10.15789/2220-7619-HOI-1412
4. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – № 50. – P. 54-67.
5. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. // *European Heart Journal*. – 2020. – № 41. – P. 3038-3044.
6. Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., Perlman S., Poon L., Rottier P.J.M., Talbot P.J., Woo P.C.Y., Ziebuhr J. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. – 2022. – P. 806-828. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00068-9>
7. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2. // *Гены & Клетки*. – 2020. – XV(3). – С. 14-21. – DOI 10.23868/202011002.
8. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. // *European Heart Journal*. – 2020. – 41. – P. 3038-3044.
9. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care Medicine*. 2020. 24. 353.
10. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федык О.В., Яшкин М.Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики /Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. – 2021. – № 16(1). – С. 145-150. – DOI 10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028.

**УДК: 616-092:616.12: 616.61**

Перегоедова Д.В., Емельянов С.В.

**ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА КЛОТО,  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Аннотация.** Данная статья посвящена обобщению имеющихся литературных данных о зависимости между экспрессией белка Клото и различными заболеваниями. Более подробно освещались вопросы влияния белка Клото на различные метаболические процессы, играющие важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и эффекты растворимого Клото при ХБП и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнениях. В конце статьи сделано заключение, что уровень экспрессии растворимого белка Клото играет важную роль патологии и является возможной терапевтической мишенью, при лечении различных заболеваний.

**Ключевые слова:** Белок Клото, антиоксидантная активность, сердечно-сосудистые заболевания, кальцификация сосудов, хроническая болезнь почек.

Peregoedova D.V., Emelyanov S.V.

**RELATIONSHIP BETWEEN KLOTHO PROTEIN EXPRESSION,  
DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

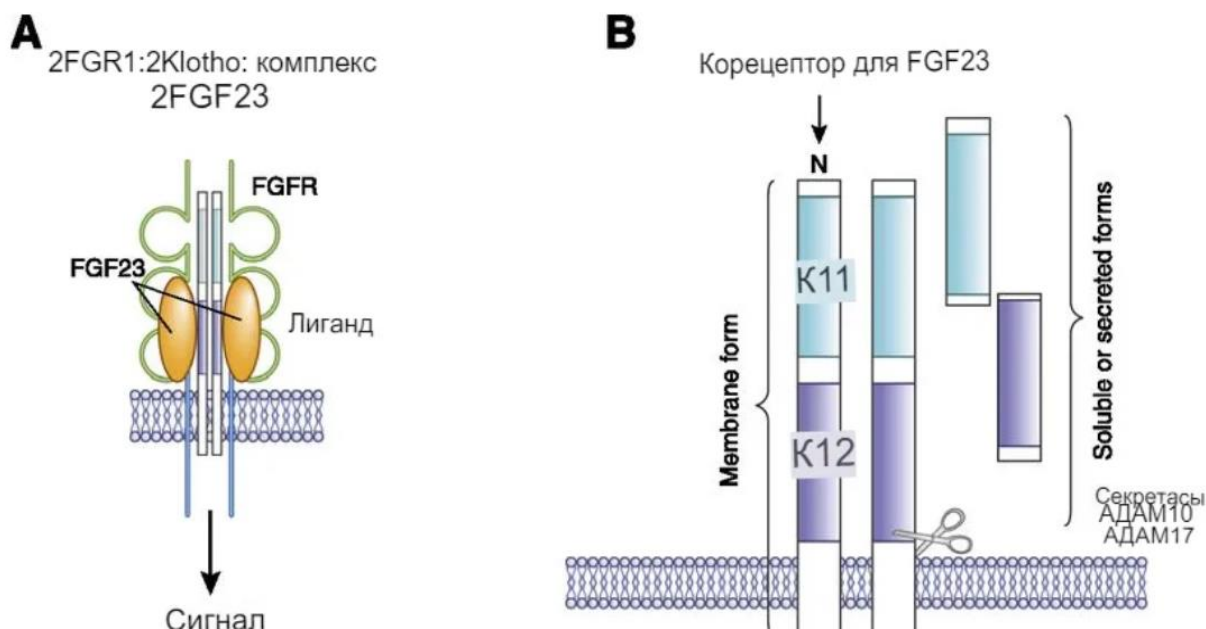
**Abstract.** This article is devoted to summarizing the available literature data on the relationship between Klotho protein expression and various diseases. The issues of the influence of Klotho protein on various metabolic processes that play an important role in the formation of cardiovascular diseases and the effects of soluble Klotho in CKD and related cardiovascular complications were covered in more detail. At the end of the article, it was concluded that the expression level of the soluble Klotho protein plays an important role in pathology and is a possible therapeutic target in the treatment of various diseases.

**Key words:** Klotho protein, antioxidant activity, cardiovascular diseases, vascular calcification, chronic kidney disease.

**Введение.** Ген Клото был открыт в 1997 году профессором Техасского университета Макото Куро-о и был назван в честь греческой богини Клото – мойры прядущей нить жизни человека [3, 6].

Клото – это однопроходные трансмембранные белки, которые включают  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -изоформы Клото.  $\alpha$ - Клото экспрессируется в почках, печени, селезенке и кишечнике в виде трансмембранного белка.  $\alpha$ - Клото состоит из большого внеклеточного домена, за которым следует трансмембранный домен, и небольшого домена из 11 остатков, составляющих внутриклеточный С-конец [15]. Внеклеточный домен содержит две повторяющиеся последовательности, называемые KL1 и KL2, которые генерируются путем сплайсинга полноразмерных транскриптов и могут расщепляться металлопротеазами ADAM-10 и ADAM-17. Расщепление внеклеточного домена приводит к высвобождению растворимой формы Клото [15]. Данная форма белка Клото является основной функциональной формой в системе кровообращения и обнаруживается в крови, моче и спинномозговой жидкости [1,9]. В мембраносвязанной форме Клото служит корецептором для фактора роста фибробластов 23 (FGF23) в сочетании с рецепторами фактора роста фибробластов (FGFRs) [4] (Рис. 1).

В данной статье мы обзорно рассмотрим влияние белка на развитие патологических и физиологических процессов в некоторых органах и тканях.



**Рис. 1.** Обзор белка Klotho. (A) Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) задействует рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) -корецепторный комплекс Klotho, который запускает передачу клеточных сигналов. (B) Трансмембранный Klotho с его доменами K11 и K12 и генерацией растворимого циркулирующего Klotho секретазами (ADAM10 и ADAM17).

**Материалы и методы.** Литературный обзор научных трудов за последние несколько лет, используя ресурсы поисковых систем Fronteries, Hindawi, PubMed и eLIBRARY. Для данного обзора мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающихся зависимости уровня белка Клото в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХБП.

**Цель работы:** обобщить имеющиеся литературные данные о зависимости между экспрессией белка Клото и различными заболеваниями.

### ***I. Экспрессия белка Клото при сосудистых заболеваниях.***

Выяснено, что растворимая форма белка Клото обладает активностью эндокринного, аутокринного и паракринного гормона. Было доказано, что Клото участвует в регуляции окислительного стресса, воспаления и фиброза путем ингибирования сигнальных путей инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [2, 5, 10].

Белок Klotho участвует в устойчивости к окислительному стрессу, некоторые ученые сосредоточились на роли Klotho в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Первое исследование плазменного Клото в аспекте развитии сердечно-сосудистых заболеваний было проведено в 2011 году Semba et al. Анализ включал общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст, пол, общий холестерин, ЛПВП, систолическое артериальное давление и сахарный диабет. Замечено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с более высоким уровнем Клото в плазме был ниже [8]. Подобным образом, была выявлена связь между белком Клото в плазме и сердечно-сосудистых заболеваний у пятидесяти здоровых добровольцев без каких-либо известных факторов риска. Были исследованы ранние предзнаменования атеросклероза, такие как толщина интимы и меди сонной артерии, обусловленная дилатацией плечевой артерии, толщина эпикардального жира. Результаты показали, что низкий уровень Клото в сыворотке был связан с данными показателями. Таким образом, снижение уровня белка Клото в сыворотке следует рассматривать как раннюю предпосылку атеросклероза [7].

Местный дефицит Клото сосудистого происхождения приводит к кальцификации. Это связано с устойчивостью к FGFR / FGF23, которая, в свою очередь, подавляет антикальцифицирующее действие FGF23. Стенка сосуда при ослабленной экспрессии белка Клото снижает выработку NO и увеличивает образование активных форм кислорода. Следовательно, дисбаланс Клото и FGF23 приводит к окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции. Снижение белка Клото может способствовать прооксидантной, провоспалительной, проапоптотической активности, повреждению кардиомиоцитов, повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В следствии этого может развиваться сердечная дисфункция и кардиомиопатия. Дефицит белка Клото является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и коррелирует с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или гипертрофии левого желудочка. Возникновение гипертрофии и ремоделирования сердца при дефиците Клото связано с окислительным стрессом. Это связано с активацией сигнальных путей p38 и ERK1/2, а также повышенной экспрессией каналов TRPC6 в сердце. Лечение экзогенным Клото может обеспечить защиту от фиброзных изменений. Таким образом, белок Клото способствует облегчению сердечной дисфункции и патологических изменений в сердце [12].

### ***II. Растворимый белок Клото как биомаркер заболевания почек***

Почки являются одним из источников синтеза растворимой формы белка Клото. Следовательно, уровни растворимого Клото резко снижаются у пациентов с хронической болезнью почек.

Наблюдалось снижение уровня растворимого белка Клото как в крови, так и в моче при прогрессировании хронической болезни почек. Данное снижение происходит уже на очень ранних стадиях развития заболевания - на 2-й стадии и часто даже уже на 1-й стадии ХБП [14].

В соответствии с важной локальной ролью растворимого белка Клото в почках, его более высокие уровни также независимо связаны с меньшим риском снижения функции почек. В нескольких исследованиях изучалось, может ли растворимый Клото быть потенциальным биологическим маркером ХБП или в принципе нарушения функции почек [15]. До сих пор точных результатов исследований нет, следовательно, эти исследования не являются окончательными, так как в изучении в основном принимали участие небольшие группы пациентов. Другим ограничением для этой области исследований является тот факт, что растворимую форму белка Клото трудно надежно измерить в биологическом материале пациента [15], так как, уровни белка Клото коррелируют с возрастом [13], уровень белка в крови у пожилых на несколько десятков процентов ниже, чем в крови у молодых. Поэтому необходимо провести дальнейшие исследования и провести скрининг более крупных групп, прежде чем делать выводы о потенциальном использовании растворимого Клото в качестве биомаркера.

Кальцификация сосудов появляется уже на ранних стадиях хронической болезни почек и становится более распространенной по мере снижения их функции, таким образом, она вызывает высокий риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП. Поэтому, учитывая важную роль белка Клото в регуляции минерального (Са / фосфатного) гомеостаза, его дефицит вызывает высокие уровни циркулирующего фосфата, а, следовательно, сильно усиливает кальцификацию сосудов при ХБП. Недавно было показано, что доставка аденоассоциированного вируса, экспрессирующего растворимый Клото, мышам с дефицитом Клото снижает уровень фосфатов и, в соответствии с этим, кальцификацию сосудов. Более того, дефицит Клото при ХБП усиливает старение клеток почечных канальцев и сосудов, что ухудшает ангиогенез [11]. В совокупности эти результаты ясно демонстрируют, что Клото играет защитную роль при кальцификации сосудов и ХБП, хотя специфические для клеток эффекты остаются довольно неуловимыми.

В течение более чем двух десятилетий после идентификации белка Клото [3] исследования были сосредоточены на выяснении точной функции этого белка в здоровье и болезни. На данный момент роль Клото в старении, заболеваниях почек, в частности ХБП, и сосудистой сети достаточно хорошо описана. Тем не менее, прямые и косвенные функции растворимого Клото на сосудистые клетки, задействованные рецепторы и точные механизмы действия, лежащие в основе, остаются в значительной степени неточными и противоречивыми и поэтому должны быть предметом будущих исследований.

**Заключение.** Существует много документированных свидетельств, указывающих на антиоксидантную и антиапоптотическую активность белка Клото. Многие исследования показали, что дефицит Клото может быть фактором риска наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП. Белок Клото участвует в механизмах защиты от развития гипертрофии и ремоделирования сердца, а также кальцификации сосудов и атерогенеза.

Исходя из всего выше сказанного, можно сделать вывод о возможном дальнейшем терапевтическом использовании данного белка для профилактики и лечения заболеваний ССС, МВС. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования в этой области для того, чтобы улучшить наше понимание эффектов и регуляции выделения белка Клото.

#### **Литература:**

1. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. // A. Imura, A. Iwano, O. Tohyama [et al.] // FEBS Lett. – 2004. – № 565. – P.143–7. – DOI: 10.1016/j.febslet.2004.03.090
2. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho / J. Kim, K. Hwang, K. Park, I. D. Kong S. Cha // Journal of Lifestyle Medicine. – 2015. – vol. 5, no. 1. – P. 1–6.
3. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing / M Kuro-o, Y. Matsumura, H Aizawa [et al.] // Nature. – 1997. – № 390. – P. 45–51. – <https://doi.org/10.1038/36285>

4. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho / H. Kurosu, Y. Ogawa, M. Miyoshi [et al.] // J Biol Chem. – 2006. – № 281. – P. 6120–6123.
5. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho / M. Yamamoto, J. D. Clark, J. V. Pastor [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2005. – vol. 280, no. 45. – P. 38029-38034.
6. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein / Y. Matsumura, H. Aizawa, T. Shiraki-Iida [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1998. – № 242(3). – 626-630.
7. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis / N. Keles, M. Caliskan, B. Dogan [et al.] // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2015. –vol. 237, no. 1. – P. 17–23.
8. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults / R.D. Semba, A.R. Cappola, K. Sun [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2011. – vol. 59, no. 9. – P. 1596–1601.
9. Klotho in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease / D. Semba, A.R. Moghekar, Hu J, Sun K, Turner R, Ferrucci L [et al.]. // Neurosci Lett. – 2014. – № 558. – P. 37–40. – DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.058
10. Klotho inhibits transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice / S. Doi, Y. Zou, O. Togao [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2011. – vol. 286, no. 10. – P. 8655–8665.
11. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse / T. Shimada, Y. Takeshita, T. Murohara [et al.] // Circulation. – 2004. – № 110. – P.1148–55. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000139854.74847.99
12. Shedding of Klotho: Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease / V. Saar-Kovrov, M. Donners, E. van der Vorst // Front. Cardiovasc. Med. – 2020. – 7. – P.617842. – doi: 10.3389/fcvm. 617842
13. The role of Klotho on vascular calcification and endothelial function in chronic kidney disease / Vervloet M.G., Adema A.Y., Larsson TE, Massy ZA. Semin Nephrol. (2014) 34:578–85. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.09.003
14. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects / Y. Yamazaki, A. Imura, I. Urakawa [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – № 398. – P. 513–8. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110
15. The role of Klotho in chronic kidney disease / Zou D., Wu W., He Y., Ma S., Gao J.. // BMC Nephrol. 2018 Oct 22;19(1):285. doi: 10.1186/s12882-018-1094-z

УДК: 61.612.746.4

Першин В.А., Батомункуева С.З., Писаревский Ю.Л., Найданова И.С., Таскина Е.С.

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ БРУКСИЗМА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Среди парафункций жевательных мышц наиболее распространенной является бруксизм. До настоящего времени рассматривают периферическую и центральную теории происхождения бруксизма. Изучались современные теории возникновения бруксизма с использованием новейшей литературы. Полученные результаты не дают однозначного ответа, требуется дальнейшее изучение проблемы.

**Ключевые слова:** бруксизм, полиморфизм генов, стресс.

Pershin V.A., Batomunkueva S.Z., Pisarevskiy Yu. L., Nadanova I.S., Taskina E.S.

**MODERN THEORIES OF THE ORIGIN OF BRUXISM (LITERATURE REVIEW)**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Among the parafunctions of masticatory muscles, bruxism is the most common. To

date, consider the peripheral and central theories of the origin of bruxism. Modern theories of the occurrence of bruxism were studied using the latest literature. The obtained results do not give an unambiguous answer, further study of the problem is required.

**Key words:** bruxism, polymorphism gene, stress.

**Введение.** Среди парафункций жевательных мышц наиболее распространенной является бруксизм, который представляет собой неконтролируемые сокращения жевательной мускулатуры, сопровождающиеся стискиванием и скрежетом зубов. Важно отметить, что на возрастную группу 19-29 лет приходится до 91,9% обращений к стоматологу с жалобами, характерными для бруксизма [2]. В МКБ-10 бруксизм относится к классу психических и поведенческих расстройств, а именно к «другим соматоформным расстройствам». Поэтому бруксизм можно рассматривать как психосоматическое расстройство, где сочетаются как стрессообусловленные нарушения психофизиологического статуса, так и функциональные и морфологические изменения в зубочелюстной системе [1].

**Цель исследования.** Изучить современные теории происхождения бруксизма.

**Материалы и методы.** Анализ современной литературы, найденной в научных базах eLibrary, PubMed/MEDLINE, Scopus.

**Полученные результаты.** До настоящего времени рассматривают периферическую и центральную теории происхождения бруксизма. Периферическая теория основана на окклюзионных нарушениях в зубочелюстной системе (патология твердых тканей зубов, зубных рядов и прикуса), которые являются пусковыми в развитии бруксизма. Тем не менее, широко распространенная окклюзионная теория бруксизма не подтверждается научными исследованиями. При восстановлении окклюзии традиционными местными стоматологическими мерами бруксизм у пациентов не купируется. Самый распространенный среди стоматологов метод окклюзионной терапии с применением ортодонтического и ортопедического лечения для восстановления окклюзии в целях устранения бруксизма не оправдан. Также малоэффективным методом лечения является применение капп или шин [3]. Результаты исследования с использованием полисомнографии показали, что активность жевательной мускулатуры ненадолго снижается, как только используется новая каппа, однако период ремиссии достаточно короткий (2-4 недели) [4].

По мнению большинства ученых, ведущим фактором в возникновении болезни следует считать эмоциональный стресс, психосоциальные и психопатологические факторы, а не окклюзионные нарушения (периферические факторы) [5, 6].

В подтверждение центральной теории происхождения бруксизма на фоне эмоционального стресса, группа авторов разработала способ ранней диагностики бруксизма у пациентов на фоне хронического эмоционального стресса при помощи определения концентрации уровня серотонина в сыворотке крови. Авторами установлено, что дефицит уровня серотонина в сыворотке крови способен приводить к формированию депрессивных состояний, которые проявляются невротизмом и гипертонусом мышц организма, в том числе жевательных мышц [7, 8].

Центральная теория также акцентирует свое внимание на подкорковых структурах головного мозга и предполагает участие лимбической системы и базальных ганглиев в патофизиологии бруксизма. Это обусловлено тем, что в стволе головного мозга располагаются нейроны так называемого центра упорядоченной жевательной активности (ЦУЖА). Именно здесь генерируются основные движения нижней челюсти, возникающие во время жевания. Аfferентные импульсы от проприорецепторов полости рта, а в дальнейшем, от базальных ганглиев через таламокортикальные тракты поступают в ЦУЖА ствола головного мозга. Базальные ганглии представляют вспомогательную двигательную систему, которая функционирует обычно не сама по себе, а в тесной связи

с корой большого мозга и кортикоспинальной системой двигательного аппарата [9].

В литературе есть сведения, что бруксизм может быть обусловлен дисфункцией базальных ганглиев, что нередко сочетается с гиперкинетическими расстройствами движения, особенно при тревожных состояниях. Есть мнение, что бруксизм развивается, когда нарушается баланс между прямым и непрямым путем регуляции базальных ганглиев. Повышение уровня дофамина агонистами дофаминовых рецепторов при лечении пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, может способствовать у них уменьшению бруксистических движений нижней челюсти. Существуют данные, что серотонин подавляет высвобождение дофамина из мезокортикального тракта, что приводит к серотонининдуцированной активации движений. Этот механизм объясняет, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, повышая концентрацию серотонина, индуцируют бруксизм [10].

Основными дофаминовыми путями являются: мезокортикальный путь (отвечающий за процессы мотивации и эмоциональные реакции), мезолимбический путь (отвечающий за продуцирование чувства удовольствия, ощущения награды и желания) и нигростриарный путь (отвечающий за двигательную активность и экстрапирамидную систему). Нигростриарный путь является одним из основных дофаминергических нервных путей мозга, соединяющий черную субстанцию и вентральную область покрышки среднего мозга со стриатумом. Именно этот путь участвует в инициации двигательной активности, являясь частью системы под названием «моторная петля базальных ганглиев». Нигростриарный путь является самым мощным в дофаминергической системе мозга, аксонами его нейронов выделяется около 80% мозгового дофамина. В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц.

Аминокислота тирозин, поступающая в организм с пищей, распадается на мелкие частицы, одной из которых является ДОФА, именно она попадает в кору головного мозга и способствует образованию дофамина, из которого синтезируется норадреналин. Аминокислота тирозин также является предшественником гормона и нейромедиатора адреналина, синтез которого происходит в коре надпочечников и проявляется в момент опасности. Кора надпочечников также продуцирует высокие уровни гормона кортизола на фоне хронического стресса. После высвобождения из коры надпочечников кортизол, основной глюкокортикоид у человека, легко проникает через гематоэнцефалический барьер благодаря своему липофильному характеру. Кортизол связывается со специфическими внутриклеточными рецепторами в головном мозге. После активации эти рецепторы связываются с “элементами гормонального ответа” в ДНК и регулируют транскрипцию генов-мишеней.

Несмотря на то, что хронический стресс является одним из ведущих предрасполагающих факторов в этиологии бруксизма, также предполагается участие генетических факторов в развитии бруксизма [11]. Установлено, что распространенность бруксизма среди детей в возрасте 3 лет на 51,3 % выше в семьях, в которых один из родителей ребенка страдал от ночного бруксизма. В исследовании с участием близнецов показано, что генетический фактор ночного бруксизма детерминирует в 52 % случаев вне зависимости от пола. Обнаружена ассоциация гена *HTR2A* аллелей rs6313 SNP и rs2 770 304 C с повышенным риском возникновения ночного бруксизма. Генетический полиморфизм генов серотонинергических и дофаминергических путей активно изучается в настоящее время. С учетом близости бруксизма и оромандибулярной дистонии, которая признана генетически обусловленной, наследственность при бруксизме нуждается в более тщательном изучении [12].

В работе Scariot R. изучали ассоциацию фенотипов бруксизма с однонуклеотидными



полиморфизмами в *FKBP5*, *DRD2*, *ANKK1* и *COMT*. Клиническое обследование полости рта было проведено для диагностики фенотипов бруксизма у 150 детей. ДНК была собрана из слюны. Установлена связь бруксизма с *DRD2*. Скрежетание зубами во время бодрствования было связано с *ANKK1*, а скрежетание зубами во время сна было связано с *DRD2* в аддитивном и доминирующем модель. Стискивание зубов во время бодрствования было связано с *ANKK1* в аддитивной и доминантной моделях, тогда как стискивание зубов во время сна было связано с *ANKK1* и с *COMT* в аддитивной и доминантной моделях [13].

**Выводы.** Сведения о центральном происхождении бруксизма подтверждаются отечественными и зарубежными литературными данными. Однако эти сведения немногочисленны, фрагментарны и, порой, противоречивы. Логично предположить, что бруксизм является отдельным заболеванием, но это требует дальнейшего изучения.

#### **Литература:**

1. Гридина В.О. Бруксизм как нейростоматологическая проблема / В.О. Гридина // Неврологические чтения в Перми. – Пермь, 2019. – С. 44-47. – ISBN: 978-5-398-02257-5.
2. Гайдарова Т.А. Диагностическая ценность метода спектроаудиометрии – в верификации диагноза бруксизм // MEDICUS. – 2017. – №2. – С.54-56.
3. Патент № 2633753 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ диагностики бруксизма : № 2016144950 : заявл. 15.11.2016 : опубл. 17.10.2017 / Каракулова Ю.В., Рогожников Г.И., Гридина В.О. : ил.
4. Нейрофизиологическое обоснование стрессового генеза парафункциональной активности жевательных мышц / А.Е. Клаучек, Ю.В. Агеева, В.И. Шемонаев [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-52-57 // Вестник ВолгГМУ. – 2021. – Вып. 3(79). – С. 52-57.
5. Международная классификация болезней МКБ-10. – URL: <https://xn--10--ddd8bl.xn--p1ai/> (дата обращения: 29.09.2022)
6. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы) / О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, Л.Р. Мингазова, З.Н [и др.]. – DOI 10.17650/2222-8721-2018-8-1-20-27 // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 20-28
7. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / О.Р. Орлова, З.Н. Коновалова А.Ю. Алексеева [и др.] // РМЖ Болевой синдром. – 2017. – № 24. – С. 1760-1763.
8. Изучение особенностей патогенеза ночного бруксизма, этиологически обусловленного общими и местными патологическими состояниями. С помощью полисомнографии / М.Ю. Саакян, А.А. Александров, Д.А. Шепелева [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 53-56
9. Sleepbruxism: an updated review of an old problem/ E.E. Castrillon, K.L. Ou, K. Wang [et al.]. – DOI 10.3109/00016357.2015.1125943 // Acta Odontol Scand 2016. – Vol. 74(5). – P. 328-334.
10. Generation of neural cells using iPSCs from sleep bruxism patients with 5-HT2A polymorphism / Y. Hoashi, S. Okamoto, Y. Abe [et al.]. – DOI: 10.1016/j. – jpor.2016.11.003 // J Prosthodont. – 2017. – Vol. 61(3). – P. 242–250.
11. Reevaluating antidepressant selection in patients with bruxism and temporomandibular joint disorder. / R. Rajan, Y.M. Sun. – DOI: 10.1097/PRA.000000000000227// J Psychiatr Pract. – 2017. – Vol. 23(3). – P. 173–179.
12. Genetic factors account for half of the phenotypic variance in liability to sleep-related bruxism in young adults: a nationwide Finnish twin cohort study. / K. Rintakoski, C. Hublin, F. Lobbezoo [et. al.]. – DOI: 10.1017/thg.2012.54. // Twin Res Hum Genet. – 2012. – Vol. 15(6). – P. 714–719.
13. Single nucleotide polymorphisms in dopamine receptor D2 are associated with bruxism and its circadian phenotypes in children / R. Scariot, L. Brunet, B. Olsson [et al.]. – DOI: 10.1080/08869634.2019.1705629 // Cranio. – 2022 Mar. – Vol. 40(2). – P. 152-159.

УДК 616.2-022

Петренко М.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А.  
**ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ  
И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В КРОВИ  
И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ  
НЕИФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**  
*ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск*

**Резюме.** Среди 128 пациентов с катарактой, перенесших оперативное лечение, сердечно-сосудистые заболевания чаще всего были связаны с катарактой. Окислительный стресс может быть фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, как следует из результатов исследования продуктов свободнорадикального окисления липидов в плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в плазме крови указывает на возможную роль воспаления.

**Ключевые слова:** катаракта, окислительный стресс, воспаление

**Summary.** Among 128 patients with cataract who underwent surgery, cardiovascular diseases were most often associated with cataracts. Oxidative stress may be a factor contributing to the development of cataracts in patients with COPD, cardiovascular diseases and diabetes mellitus, as follows from the results of a study of free radical lipid oxidation products in blood plasma, lacrimal and intraocular fluids. Elevated plasma levels of pro-inflammatory IL-8 and IL-18 indicate a possible role for inflammation.

**Keywords:** cataract, oxidative stress, inflammation

Важнейшими и клеточными механизмами, вовлеченными в формирование катаракты, являются воспаление окислительный стресс [1]. Катаракта часто возникает у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. Результаты ряда работ указывают, что катаракта является коморбидным заболеванием для ХОБЛ [3].

**Цель исследования.** Сопоставить роль ХОБЛ, ССЗ и СД как причинных факторов в развитии катаракты и выяснить интенсивность окислительного стресса и воспаления при этих заболеваниях при помощи определения окислительно модифицированных форм липидов и провоспалительных интерлейкинов в крови и внутриглазной жидкости больных обследуемых групп.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение. Из этого числа у 80 пациентов катаракта возникла на фоне сопутствующих ССЗ, у 23 на фоне ХОБЛ и у 18 на фоне СД. У 7 участников катаракта развилась на фоне других заболеваний. Контрольную группу составили 64 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм, конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм. Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным E233нм/E204нм и у278нм/E204нм [4]. В плазме крови кроме перечисленных показателей определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe<sup>2+</sup> [5] и малонового диальдегида (МДА) по реакции тиобарбитуровой кислотой [5]. Содержание интерлейкинов и С-реактивного белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест».

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблицах 1-2 приведены результаты определения содержания продуктов окисления липидов и провоспалительных цитокинов в плазме крови в обследованных группах.

Во всех группах больных по отношению к здоровым людям в плазме крови было увеличено содержание ДК, ГЛ и МДА. За исключением группы больных с ССЗ в остальных группах больных были увеличены конъюгированные диены и кетодиены (табл.1).

Среди определяемых цитокинов только ИЛ-18 был достоверно увеличен во всех группах больных, а достоверное увеличение ИЛ-8 было характерно для больных с ССЗ и прочими заболеваниями (табл.2).

Таблица 1

Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	204нм	233нм	233 /204	278нм	278 /204	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)	МДА (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	0,586±0,046	0,037±0,029	0,057±0,007	0,013±0,002	0,021±0,002	7,12±0,85	27,5±1,73	4,79±0,158
ХОБЛ (n=23)	0,761±0,051 P <sub>2,1</sub> =0,014	0,067±0,014 P <sub>2,1</sub> =0,021	0,090±0,021 P <sub>2,1</sub> =0,160	0,020±0,005 P <sub>2,1</sub> =0,013	0,029±0,004 P <sub>2,1</sub> =0,123	16,1±2,95 P <sub>2,1</sub> <0,001	42,3±2,67 P <sub>2,1</sub> <0,001	5,75±0,22 P <sub>2,1</sub> =0,001
ССЗ (n=80)	0,694±0,0290 P <sub>3,1</sub> =0,892	0,041±0,0038 P <sub>3,1</sub> =0,942	0,067±0,006 P <sub>3,1</sub> =0,66	0,0128±0,001 P <sub>3,1</sub> =0,26	0,020±0,004 P <sub>3,1</sub> =0,49	11,3±1,05 P <sub>3,1</sub> <0,004	38,3±0,86 P <sub>3,1</sub> <0,001	5,40±0,076 P <sub>3,1</sub> =0,001
СД (n=18)	0,733±0,055 P <sub>4,1</sub> =0,048	0,041±0,058 P <sub>4,1</sub> =0,965	0,051±0,006 P <sub>4,1</sub> =0,553	0,0094±0,001 P <sub>4,1</sub> =0,111	0,013±0,005 P <sub>4,1</sub> =0,011	11,2±1,58 P <sub>4,1</sub> <0,001	38,5±1,72 P <sub>4,1</sub> =0,001	5,66±0,254 P <sub>4,1</sub> =0,007
Прочие заболевания (n=7)	0,802±0,121 P <sub>5,1</sub> =0,133	0,032±0,011 P <sub>5,1</sub> =0,497	0,033±0,012 P <sub>5,1</sub> =0,048	0,080±0,0020 P <sub>5,1</sub> =0,088	0,011±0,0026 P <sub>5,1</sub> =0,011	8,86±2,94 P <sub>5,1</sub> =0,329	36,9±0,71 P <sub>5,1</sub> <0,001	5,88±0,257 P <sub>5,1</sub> =0,005

Таблица 2

Содержание интерлейкинов и CRP в плазме крови в обследованных группах

Группы	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	CRP
Здоровые люди (n=64)	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16	3,12±0,32
ХОБЛ (n=17)	2,16±0,38 P <sub>2,1</sub> >0,802	6,58±1,58 P <sub>2,1</sub> =0,224	3,75±0,64 P <sub>2,1</sub> =0,519	248±18 P <sub>2,1</sub> <0,001	3,42±0,68 P <sub>2,1</sub> >0,664
Сердечно-сосудистые (n=60)	3,15±0,49 P <sub>3,1</sub> =0,178	12,6±1,68 P <sub>3,1</sub> <0,001	6,48±0,43 P <sub>3,1</sub> =0,219	333±26 P <sub>3,1</sub> <0,001	3,19±0,36 P <sub>3,1</sub> >0,836
Сахарный (n=13)	1,84±0,37 P <sub>4,1</sub> =0,297	7,58±2,07 P <sub>4,1</sub> =0,164	4,76±0,87 P <sub>4,1</sub> =0,775	275±29 P <sub>4,1</sub> =0,002	3,71±0,75 P <sub>4,1</sub> =0,466
Прочие заболевания (n=6)	3,81±1,26 P <sub>5,1</sub> =0,308	6,96±0,91 P <sub>5,1</sub> =0,037	4,62±1,03 P <sub>5,1</sub> =0,865	309±71 P <sub>5,1</sub> =0,08	3,53±1,72 P <sub>5,1</sub> =0,821

Метод-УФ спектроскопии высокочувствителен и позволяет анализировать липидные экстракты из слезной и внутриглазной жидкостей. Получить внутриглазную жидкость у здоровых людей невозможно. Содержание неокисленных липидов (204нм) во внутриглазной

жидкости у больных ХОБЛС и СД было выше, а у больных ССЗ ниже по отношению к слезной жидкости здоровых людей. Отношение содержания окисленных форм липидов к неокисленным (233/204 и 278/204) было достоверно выше у больных ХОБЛ и ССЗ по отношению к здоровым людям. У больных ХОБЛ содержание неокисленных липидов, конъюгированных триенов и кетодиенов имело достоверные различия с группой больных ССЗ (табл.3).

Таблица 3

Показатели окисленности липидов в слезной и внутриглазной жидкостях  
в обследованных группах

Группы	204нм	233нм	233/204	278нм	278/204	ДК (нмоль /мл)
<b>Слезная жидкость</b>						
Здоровые люди n=30)	1,39± 0,113	0,087± 0,014	0,076± 0,010	0,0258± 0,0055	0,0213± 0,0039	2,24± 0,21
<b>Внутриглазная жидкость (больные с катарактой)</b>						
ХОБЛ (n=12)	0,25± 0,049 P <sub>2,1</sub> <0,001	0,104± 0,042 P <sub>2,1</sub> =0,72	0,424± 0,128 P <sub>2,1</sub> <0,002	0,0292± 0,0056 P <sub>2,1</sub> =0,672	0,1261± 0,0240 P <sub>2,1</sub> <0,001	4,11± 1,64 P <sub>2,1</sub> =0,28
Сердечно- сосудистые заболевания (n=13)	1,01± 0,112 P <sub>3,1</sub> =0,021 P <sub>3,2</sub> <0,001	0,119± 0,051 P <sub>3,1</sub> =0,23 P <sub>3,2</sub> =0,32	0,186± 0,032 P <sub>3,1</sub> =0,002 P <sub>3,2</sub> =0,082	0,0036± 0,0152 P <sub>3,1</sub> =0,51 P <sub>3,2</sub> =0,04	0,0241± 0,0036 P <sub>3,1</sub> =0,61 P <sub>3,2</sub> =0,056	4,57± 1,04 P <sub>3,1</sub> =0,05 P <sub>3,2</sub> =0,83
Сахарный диабет (n=7)	0,36±0,143 P <sub>4,1</sub> <0,001 P <sub>4,2</sub> =0,006	0,132± 0,070 P <sub>4,1</sub> =0,559 P <sub>4,2</sub> =0,737	0,236± 0,084 P <sub>4,1</sub> =0,155 P <sub>4,2</sub> =0,215	0,0215± 0,0071 P <sub>4,1</sub> =0,635 P <sub>4,2</sub> =0,657	0,0786± 0,0202 P <sub>4,1</sub> =0,124 P <sub>4,2</sub> =0,153	5,11± 2,7 P <sub>4,1</sub> =0,341 P <sub>4,2</sub> =0,760

**Выводы.** Катаракта чаще всего сочеталась с ССЗ. Окислительный стресс может являться фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, ССЗ и СД. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в группах больных указывает на возможную роль воспаления.

**Литература:**

- Hejtmancik JF. The genetics of cataract: our vision becomes clearer. // Am J. Hum Genet. – 1998. – 62(3). – С:520-525.
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романко Ю.С., Абакушина Е.В., Гречанинов В.Б. Факторы возникновения, патогенез развития лучевой катаракты. // Вестник офтальмологии. – 2015. – 4. – С. 97-101.
- Miller DP, Watkins SE, Sampson T., Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2011. – № 6. – P. 467-76.
- Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways. // Der Pharma Chemica. – 2015. – № 7 (11). – С.186-192.
- Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших на протяжении жизни рацион, обогащенный соей. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – N 4. – С.73-77.

УДК 616.314.18-002

Самбилов А.Е., Самбилова К.З., Хабитуев Ц.В.,  
Мукуфа А.С., Рекунова В.М., Пальшин А.Д., Кибалина И.В.

**ПАТОГЕНЕЗ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** В данной статье представлены основные данные об этиопатогенезе пульпита и кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта на основе данных современной литературы. Показано, что пульпит это воспаление пульпы как результат реакции тканей на различные раздражители. Частая причина пульпита - микроорганизмы и их токсины, попадающие в пульпу из кариозной полости через дентинные трубочки или из пародонтального кармана либо с кровотоком при острых инфекционных заболеваниях. Основным этиологическим фактором в развитии кандидоза слизистой оболочки полости рта является *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** пульпит, этиология, патогенез, кандидоз

Sambilov A.E., Sambilova K.Z., Habituev Ts.V.,  
Mukufa A.S., Rekunova V.M., Palshin A.D., Kibalina I.V.

**PATHOGENESIS OF PATHOLOGICAL CONDITIONS OF THE ORAL MUCOSA**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** This article presents the main data on the etiopathogenesis of pulpitis and candida lesions of the oral mucosa based on the data of modern literature. It is shown that pulpitis is an inflammation of the pulp as a result of the reaction of tissues to various stimuli. A common cause of pulpitis is microorganisms and their toxins entering the pulp from the carious cavity through the dentine tubes or from the periodontal pocket or with the bloodstream in acute infectious diseases. The main etiological factor in the development of candidiasis of the oral mucosa is *Candida albicans*.

**Key words:** pulpitis, etiology, pathogenesis, candidiasis

**Актуальность.** Поражения слизистой оболочки полости рта являются актуальной проблемой современной медицины. Пульпит - наиболее распространенное осложнение кариеса, которое в структуре стоматологической помощи составляет по данным разных авторов, от 28 до 30 %. Воспаление пульпы и тканей периодонта оказывает патологическое влияние на весь организм, что требует безотлагательного вмешательства врача стоматолога.

**Цель исследования.** Проанализировать современные научные данные об этиопатогенезе пульпита и патогенетических звеньев кандидоза слизистой оболочки полости рта на основе имеющихся литературных данных.

**Материалы и методы.** В ходе работы был проведён анализ и обобщение данных современной научной литературы, посвящённой исследованиям этиологии и патогенеза пульпита и кандидоза слизистой оболочки полости рта. Проработанная информация представлена в виде обзорной статьи.

**Результаты исследования.** В наше время уже достаточно хорошо известно, что основной причиной воспаления пульпы, является кариес. Развитие пульпита связано с комплексным взаимодействием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Стоит обратить внимание, что наиболее часто при различных формах пульпита выявляются ассоциации анаэробных бактерий с грамположительными кокками. Доказала необходимость проведения бактериоскопических и цитологических исследований пульпы для прогноза эффективности биологического метода лечения хронического фиброзного пульпита. При этом активизация патогенной микрофлоры происходит под воздействием различных методов обработки кариозной полости, включая механическую и химическую [1]. Также существуют и

другие факторы, способствующие развитию пульпита: травма (отлом части коронки, перелом корневой или коронковой части зуба, вскрытие полости зуба при формировании кариозной полости), воздействие химических веществ (фосфорная кислота при травлении эмали и дентина при пломбировании, мономер, выделяемый из пломб, фтористый натрий, тимол).

В современных исследованиях проводится анализ морфологических и функциональных особенностей пульпы и дентиногенеза в условиях травматического периодонтита, доказана роль оптимизации и адаптации окситоцина в репаративных возможностях структур периодонта, пульпы и дентина. Среди патологических факторов развития пульпита выделяют температурные влияния (препарирование твердых тканей зуба под коронку или без охлаждения, наличие больших металлических пломб) и погрешности в пломбировании, усадка пломбировочных материалов, приводящих к появлению краевой проницаемости. По данным, полученным литературы, при острой травме передней группы зубов возможно сохранение жизнеспособности пульпы при условии незавершенности формирования корней. Появлению пульпита могут способствовать нарушения гемодинамики сосудистого русла пульпы [2].

При воспалении пульпы отмечается комплекс функциональных и структурных изменений, тесно связанных между собой и развивающихся в определенной последовательности и взаимозависимости. Выраженность этих сосудисто-тканевых изменений определяется не только патогенностью микробов, действием токсинов и продуктов нарушенного обмена веществ, обладающих значительной физиологической активностью, но и состоянием реактивных свойств пульпы и организма в целом. При пониженной реактивности организма воспаление в пульпе может протекать без сильной реакции, с преобладанием альтеративных явлений, то есть, исключая острую стадию, развивается хронический пульпит [1, 2].

В непростой реакции воспаления пульпы выделяют несколько характерных признаков: альтерацию, экссудацию, нарушение обмена веществ и пролиферацию. Клинико-гистологические и экспериментальные исследования показывают, что в большинстве случаев острый пульпит протекает с образованием абсцессов и быстрым гнойным расплавлением значительной части пульпы. Реже всего процесс отграничивается. Настолько быстрый некроз пульпы вызван острым воспалением пульпы по гиперергическому типу. Пониженная фагоцитарная активность, отёк ткани, множественные кровоизлияния, угнетение фибробластической реакции в очаге гиперергического воспаления ведут к быстрому распространению инфекции и некрозу пульпы в течение нескольких дней [3].

Экспериментальные гисто-биохимические исследования последних лет показали, что при остром пульпите альтерация является пусковым механизмом, имеется в виду снижение активности ферментов, нарушение обмена нуклеиновых кислот, деполимеризация кислых мукополисахаридов, то есть процессов, протекающих на субмикроскопическом уровне. Позже альтеративные явления захватывают нервные рецепторы пульпы, клетки, межклеточное вещество, сосуды. Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, из-за чего нарушается проницаемость соединительнотканых структур. На фоне рефлекторно расширенных сосудов с нарушенной проницаемостью стенок происходит образование экссудата, вначале серозного, затем серозно-гнойного и в итоге гнойного. Экссудат приводит к гипоксии, которая еще больше изменяет обмен веществ в пульпе, повышая анаэробный гликолиз, который приводит к ацидозу. В начальной стадии воспаления, особенно в корневой пульпе, коллагеновые волокна нейтрализуют кислые соединения, но затем ацидоз приобретает необратимый характер.

Сдвиг pH в кислую сторону угнетает фагоцитарную активность клеток пульпы. Боль при остром воспалении пульпы возникает за счет экссудата и повышения давления в полости зуба, а также, вероятно, под влиянием ацидоза, накопления биогенных аминов и их раздражающего действия на нервно-рецепторный аппарат пульпы. Этот период характеризуется быстрым нарастанием и углублением альтеративных явлений, приводящих в конечном итоге к образованию абсцессов в пульпе, которые, сливаясь вместе, образуют очаги гнойного

расплавления. Кроме вышеуказанных причин, быстрое распространение воспалительного процесса в пульпе и появление тяжелых деструктивных изменений зависят от целостности стенок полости зуба и капиллярного типа кровоснабжения коронковой пульпы [1, 2, 3].

Ограничение воспалительного процесса проявляется, прежде всего образованием воспалительного вала благодаря действию продуктов распада лейкоцитов, которые стимулируют пролиферацию клеток. Основное значение в образовании волокон приобретают фибробласты. В защитной зоне отмечается активный фибриллогенез, накапливаются кислые мукополисахариды, в цитоплазме фибробластов возрастает содержание РНК, повышается активность окислительно-восстановительных ферментов.

Основной возбудитель кандидоза (*C. Albicans*) обнаруживается в полости рта у 60% взрослого населения, прочие виды составляют 10-20% орального кандидоносительства [4]. Грибы рода *Candida* вызывают патологию только при наличии предрасполагающих факторов, благодаря которым происходит активация грибов и их интенсивное размножение, а в дальнейшем поверхности слизистых оболочек и кожи, где они часто присутствуют как сапрофиты. К общим факторам риска развития кандидоза СОПР относятся иммунодефицитные состояния (врожденные, приобретенные), соматическая патология, нарушения гормонального фона, несбалансированное питание, а также антибиотико-, гормоно- и лучевая терапия [4, 5, 6].

Существенная частота кандидоза и его более тяжелое течение характерны также для пожилых людей, у которых с возрастом отмечается прогрессивное угнетение всех звеньев иммунной системы. Многие авторы отмечают, что метаболические изменения, наблюдаемые в раннем детском возрасте и у лиц престарелого возраста, предрасполагают к возникновению кандидоза [4]. Одним из предполагаемых механизмов является воздействие постоянно образующихся в тканях полости рта свободных радикалов, нейтрализация которых значительно уменьшается при сахарном диабете [7]. Следовательно, кандидоз СОПР часто становится первым клиническим признаком бессимптомного сахарного диабета [7].

Местными факторами предрасполагающими к развитию кандидоза являются наличие в ротовой полости съемных и несъемных ортопедических и ортодонтических конструкций, некачественно сделанные пломбы, неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие минерализованных зубных отложений, кариеса и его осложнений, нарушение неспецифического местного иммунитета, снижение барьерной функции слизистой оболочки, дисбактериоз полости рта, патология слюнных желез, ксеростомия [4, 6, 8]. Этиологическим аспектом кандидоза определенное значение играет адгезия грибов не только к эпителию слизистой оболочки полости рта, но и к пластмассам ортопедических конструкций. Увеличение количества грибов на поверхности протезов является главной причиной поддержания патологического процесса у лиц, пользующихся зубными протезами. Чаще всего остатки пищи задерживаются под основаниями полных или частичных съемных пластинчатых протезов, в конечном итоге формируются благоприятные условия для жизнедеятельности и размножения грибов, в частности рода *Candida albicans*, и развития кандидоза [4, 7].

Развитие кандидоза протекает при различных изменениях в звеньях патогенеза. Первым этапом является адгезия *C. albicans* к поверхности слизистой оболочки полости рта. Далее, происходит колонизация грибов и выделение ими ряда ферментов, которые разрушают эпителий. Третьим этапом происходит проникновение грибов в клетки эпителия, попадание в кровь с последующей диссеминацией и возникновением вторичных очагов инфекции в различных тканях и органах [8]. Благодаря общим и местным защитным механизмам организма формируется устойчивость к развитию заболевания. Мукозальный иммунитет активизируется первым в ответ на действие грибка. У лиц с длительным хроническим течением кандидоза в ротовой полости отмечается снижение системного иммунитета, в первую очередь клеточного звена. Тем не менее, по мнению авторов, при нарушении местного иммунитета, более выраженные нарушения формируются непосредственно в полости рта [8].

**Вывод.** Анализ современных литературных данных по изучению этиопатогенеза пульпита и кандидоза слизистой оболочки полости рта позволил выявить высокую распространенность патологий среди других стоматологических заболеваний ввиду наличия большого количества предрасполагающих факторов. По данным различных авторов, в развитии заболеваний участвуют как местные, так и общие факторы, но главная роль, отводится нарушениям механизмов резистентности.

**Литература:**

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев // М., 2011. – 334 с.
2. Боровский Е.В. Реминерализация твердых тканей зуба / Е.В. Боровский, П.А. Леус, В.В. Кочержинский // Стоматология. – 2007. – С.77–84.
3. Боровский Е.В. Влияние минерализующих растворов на состояние эмали и поражение зубов кариесом / Е.В. Боровский, Ю.А. Агафонов // Стоматология. – 2003. – No2. – С.58–59.
4. Адгезия *Candida albicans* к коррегирующим пластмассам, используемым при ортопедическом лечении съёмными протезами / А. Ростока [и др.] // Стоматология. – 2004. – № 5. – С. 14–16.
5. Дроботько Л.Н. Грибковые заболевания полости рта / Л.Н. Дроботько, Л.П. Кисельникова, А.Г. Седойкин, И.А. Дронов // «Медицинский совет»: электронное научное издание. – 2017. – № 9. – С. 38.
6. Казеко Л.А. Кандидоз слизистой оболочки полости рта: учебно-методическое пособие / Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова, А.Г. Довнар. – Минск: БГМУ, 2019. – С. 4.
7. Межевикина Г.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза кандидоза слизистой оболочки полости рта / Г.С. Межевикина, В.Н. Дармограй, С.И. Морозова, Н.А. Савельева // «Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова»: электронное научное издание. – 2012. – № 3. – С. 152-157. – URL: <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/5117> (Дата доступа: 12.09.2022)
8. Хмельницкий О.К. Патоморфология микозов человека / О.К. Хмельницкий, Н.М. Хмельницкая. – СПб.: Изд-й дом СПбМАПО, 2005. – 432 с.

УДК 616-092

Сенотрусова Д.А., Умникова В.В.

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**  
*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** На основании проанализированной научной литературы представлена информация о роли цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Атопический дерматит – кожное заболевание, в основе которого лежит комплексное взаимодействие между различными факторами, такими как генетические нарушения, изменения эпидермального барьера, иммунное воспаление, влияние факторов внешней среды. Важность иммунологических нарушений в патогенезе атопического дерматита, изучение роли цитокинов являются значимыми для оценки тяжести течения заболевания и прогноза возможных осложнений.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, патогенез, цитокины

Senotrusova D.A., Umnikova V.V.

**THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Based on the analyzed scientific literature, information on the role of cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis is presented. Atopic dermatitis is a skin disease based on a complex interaction between various factors, such as genetic disorders, changes in the epidermal barrier, immune inflammation, and the influence of environmental factors. The importance of immunological



disorders in the pathogenesis of atopic dermatitis, the study of the role of cytokines are significant for assessing the severity of the disease and the prognosis of possible complications.

**Keywords:** atopic dermatitis, pathogenesis, cytokines

**Актуальность.** Распространённость аллергических заболеваний крайне высока, при этом каждый третий взрослый и каждый четвёртый ребёнок в России страдает аллергическим заболеванием [1]. Атопический дерматит (АтД) является одним из распространённых аллергических патологий, распространённость достигает до 20% среди детского населения и до 8% среди взрослых [2]. АтД является хроническим воспалительным заболеванием кожи, мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующимся зудом кожи, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [3].

**Цель исследования.** Изучить современную научную литературу о роли цитокинов в патогенезе атопического дерматита.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы научные статьи о роли цитокинов в патогенезе атопического дерматита, представленные в базах данных Академия Google, AMED, e-library.

**Результаты исследования.** Процесс развития атопического дерматита обусловлен комплексным взаимодействием между различными факторами, такими как генетические нарушения, изменения эпидермального барьера, иммунологические дефекты и воздействие внешней среды [4].

В патогенезе заболевания принимают участие различные виды Т-хелперов: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Т-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины [5]. Основным звеном патогенеза является иммунодефицит, который проявляется дисбалансом между Th1-лимфоцитами и Th2-лимфоцитами с соответствующим типом цитокинов, который координируется IL-10, который в свою очередь является противовоспалительным цитокином, регулирует специфические иммунные реакции и ограничивает развитие воспаления [6]. Главная его роль заключается в ингибировании избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, активированных макрофагами и Т-хелперами 1 типа [7]. В то же время IL-10 повышает активность Т-хелперов 2 типа и синтез продуцируемых ими цитокинов, вызывая изменение иммунного ответа.

Выделяют две фазы атопического дерматита: острую и хроническую. Основными эффекторными клетками острой фазы являются Th2-лимфоциты, а при хроническом течении заболевания – Th1-лимфоциты [8]. В острую фазу при непосредственном воздействии на кожу аллергена происходит активация клеток Лангерганса и дендритных клеток, инфильтрирующих эпидермис и несущих на своей поверхности FcεR1 рецепторы [9]. Активированные клетки Лангерганса стимулируют высвобождение хемокинов и переход с дендритными клетками в лимфатические узлы, с последующей активацией Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины [10].

Цитокин IL-4 в эпидермисе вызывает развитие выраженного аллергического воспаления, которое будет обуславливать клинические симптомы. Вызывает угнетение генов, которые создают условия сохранения барьерной функции кожи, таких как филлаггрин и лорикрин. При этом может затруднять продукцию белков десмосом, таких как десмоплакинов, кадгеринов, что приводит к нарушению целостности рогового слоя. IL-4 приводит к увеличению активности ферментов, а именно сериновых протеаз, которые способствуют десквамации кожи и усилению трансэпидермальной потери воды, через эпидермис в окружающую среду [11]. Кроме того, IL-4 снижает экспрессию некоторых антимикробных пептидов, что приводит к микробному инфицированию.

IL-5 играет особую роль, так как мишенью его регуляторного действия являются эозинофилы. Этот цитокин избирательно стимулирует пролиферацию и дифференцировку

костномозговых предшественников эозинофилов, продлевает срок выживаемости эозинофилов, блокируя самоуничтожение клеток и апоптоз.

IL-13 функционально и структурно схож с действием IL-4 и опосредует ряд физиологических изменений (повышение уровня IgE, увеличение числа эозинофилов, тучных клеток и др.), которые синтезируются в тканях при аллергическом воспалении. IL-13 индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов в процессе иммунного ответа на антигенное воздействие и переключает синтез IgG4 на IgE [12].

При хроническом течении АД характерна активация Th1-, Th17-, Th22-клеток [13]. Для этого этапа характерно повышение синтеза IL-12 макрофагами и эозинофилами, повышение уровня IL-5, IL-8 и интерферона- $\gamma$ , которые являются маркерами хронического воспаления в коже [14].

Интерферон- $\gamma$  обеспечивает защиту от внутриклеточных патогенов за счёт активации фагоцитирующих клеток, способствуя созреванию и дифференцировке кератиноцитов, липидов (церамидов), главного составляющего слоя кожи, что обуславливает восстановление кожного барьера [15]. Избыточная продукция интерферона- $\gamma$  усиливает апоптоз кератиноцитов, который становится причиной нарушения кожного барьера.

**Вывод.** При анализе современных научных данных, цитокины играют важную роль в патогенезе атопического дерматита, регулируя процессы ремиссии и обострения и влияя на прогноз заболевания.

#### **Литература:**

1. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, А.С. Котенко. – DOI 10.15789/1563-0625-ТСО-2471 // Медицинская иммунология. – 2022. – № 3 (24). – С. 597–604.
2. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина ENA-78/CXCL5 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.15789/1563-0625-DOT-2461 // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 401–406.
3. Патофизиологическая роль хемокина MIG/CXCL9 в развитии атопического дерматита / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, Л.Ф. Шолохов. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.2.11 // Acta biomedica scientifica – 2022. – № 2. – С. 99–104.
2. Кибалина И.В. Фенотипы лимфоцитов в экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова. – DOI 10.17816/KMJ2022-357 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 357–363.
3. Кибалина И.В. Динамика уровня хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-51-55 // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 73, № 1. – С. 51–55.
4. Кибалина И.В. Концентрация хемокина CCL5 в сыворотке крови у взрослых с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина // Наука. Технологии. Инновации : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, г. Стерлитамак, 29 августа 2021 г. – Стерлитамак : АМИ, 2021. – С. 19–22. – ISBN 978-5-907491-16-8.
5. Кибалина И.В. Исследование концентрации аутоантител к эластину в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31116 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 5. – С. 81. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31116> (дата обращения: 06.10.2021).
6. Кибалина И.В. Содержание некоторых хемокинов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_77 // Забайкальский медицинский вестник : электронное

научное издание. – 2021. – № 4. – С. 77–87. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.02.2022).

7. Кибалина И.В. Изменение сывороточной концентрации хемокина RANTES/CCL5 в зависимости от стадии течения атопического дерматита / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков. – DOI 10.17513/spno.31182 // Современные проблемы науки и образования : электронное научное издание. – 2021. – № 6. – С. 117. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31182> (дата обращения: 13.11.2021).
8. Кибалина И.В. Выявленные субпопуляции лимфоцитов в кожном экссудате при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Научные исследования молодых ученых : сборник статей XX Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 101–103. – ISBN 978-5-00173-469-7.
9. Кибалина И.В. Патологические процессы при участии эндотелина-1 при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков // Актуальные вопросы науки и практики и перспективы их решений : сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, г.к. Анапа, 06 сентября 2022 г. – Анапа : НИЦ ЭСП в ЮФО, 2022. – С. 12–16. – ISBN 978-5-95283-947-2.
10. Кибалина И.В. Исследование внеклеточных нейтрофильных ловушек при атопическом дерматите / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, М.А. Чикичева // Актуальные вопросы современной науки и образования : сборник статей XXII Международной научно-практической конференции, г. Пенза, 5 сентября 2022 г. / ответственный редактор Г.Ю. Гуляев. – Пенза : Наука и Просвещение, 2022. – С. 229–231. – ISBN 978-5-00173-471-0.
11. Корреляционные взаимоотношения исследуемых показателей в кожном экссудате пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Наука и инновации – современные концепции : сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, г. Москва, 9 сентября 2022 г. / ответственный редактор Д.Р. Хисматуллин. – DOI 10.34660/INF.2022.50.48.259. – Москва : Издательство Инфинити, 2022. – С. 74–78. – ISBN 978-5-905695-78-0.
12. Уровень хемокина MIP-3a в сыворотке крови пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Кибалина, Е.В. Фефелова, Н.Н. Цыбиков, М.А. Чикичева // Научные исследования и современное образование : материалы Всероссийской научно-практической конференции, г. Чебоксары, 7 сентября 2022 г. / редкол. О.Н. Широков [и др.]. – Чебоксары : Интерактив плюс, 2022. – С. 1–3.
13. Activation of donor lymphocyte subpopulations with IgG-class autoantibodies to elastin in patients with atopic dermatitis / I.V. Kibalina, E.V. Fefelova, N.N. Thybikov, M.A. Chikicheva. – DOI 10.34660/INF.2022.22.67.246 // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : proceedings of the International Conference, Beijing, PRC, September 6, 2022. – Beijing : Scientific publishing house Infinity, 2022. – С. 81–85. – ISBN 978-5-905695-82-7.

УДК 616-002.772:616-008

Степанов Е.А.

### **РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ НА МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучались сведения о роли продуктов обмена триптофана в хронизации воспаления. Ферменты и метаболиты KYN-пути играют важную иммунорегуляторную роль. Было показано, чтоIDO является центральным регулятором иммунных реакций в широком диапазоне физиологических и патологических состояний. Приведенный обзор отечественной и иностранной литературы показал, что недостаточно сведений о роли триптофана в

регуляции воспаления. Необходимо проведение анализа изменений обмена триптофана и выявление причинно-следственных связей с нарушением работы Treg

**Ключевые слова:** кинуренин, хроническое воспаление, Treg, IDO, dendritic cells, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL – 6, IL-23, CD103+, CD 168+, CD 68+

Stepanov E.A.

**THE ROLE OF DISORDERS OF TRYPTOPHAN METABOLISM  
IN CHRONICIZATION OF INFLAMMATORY IN THE MODEL OF RHEUMATOID  
ARTHRITIS (LITERATURE REVIEW)**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** Information about the role of tryptophan metabolic products in chronic inflammation was studied. Enzymes and metabolites of the KYN pathway play an important immunoregulatory role. IDO has been shown to be a central regulator of immune responses in a wide range of physiological and pathological conditions. This review of domestic and foreign literature showed that there is not enough information about the role of tryptophan in the regulation of inflammation. It is necessary to analyze changes in tryptophan metabolism and identify cause-and-effect relationships with disruption of Treg function.

**Key words:** kynurenine, chronic inflammation, Treg, IDO, dendritic cells, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL – 6, IL-23, CD103+, CD 168+, CD 68+

Воспаление является сложным и необходимым компонентом реакции на биологические, химические или физические раздражители, а клеточные и молекулярные процессы, которые инициируют и регулируют взаимодействия между различными участниками воспалительного процесса, остаются источником продолжающихся исследований [4]. В острой фазе воспалительного ответа клетки иммунной системы мигрируют к месту повреждения в тщательно организованной последовательности событий, которой способствуют различные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и белки острой фазы воспаления [1-2, 5, 10]. В зависимости от характера раздражителя в острой фазе процесс может перейти к устранению повреждения и запуска процессов заживления, или возможно развитие стойкого воспаления, которое может развиваться либо в результате длительного воздействия, либо в результате неадекватной реакции на собственные молекулы, что в свою очередь может привести к хроническому воспалению [19]. Известно, что хроническое воспаление способствует возникновению многочисленных заболеваний, включая артрит, астму, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, диабет и рак, а также состояния старения [3]. Несмотря на признание важности воспалительной дисрегуляции при хронических заболеваниях, механизмы, лежащие в основе воспалительной регуляции этих нарушений, до конца не изучены.

Незаменимая аминокислота L-триптофан (Trp), по-видимому, играет важную роль в развитии воспаления, выступая в качестве общего регулятора белкового гомеостаза. Основной путь деградации Trp, кинурениновый путь (КП), продуцирует ряд биологически активных метаболитов, которые могут воздействовать или подвергаться воздействию различных систем организма, включая эндокринную, гемопоэтическую, иммунную, промежуточный метаболизм и нейрональные системы, а конечный продукт КП, НАД<sup>+</sup>, является необходимым для жизненно важных клеточных процессов [12].

Растет интерес к роли кинуренинов в иммунной функции. Накоплен значительный объем данных, касающихся взаимодействия между кинурениновым путем, цитокинами и нервной системой. Индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) занимает ключевое положение, связывая иммунную систему и кинурениновый путь.

В большинстве типов клеток IDO индуцируется на уровне транскрипции в ответ на специфические воспалительные стимулы. IFN- $\gamma$  является основным индуктором IDO *in vitro* и *in vivo* [15].

IDO-экспрессирующие миелоидные клетки локально оказывают глубокое ингибирующее действие на Т-клетки, которые, в свою очередь, подавляют провоспалительные процессы, возникающие в ответ на повреждение тканей, инфекцию и рак [17].

Ингибирование функций эффекторных Т-лимфоцитов, активация регуляторных Т-клеток и ингибирование естественных клеток-киллеров являются одними из важных факторов иммунодепрессивного действия IDO и кинуренинов.

Таким образом, IDO находится в центре иммунного синапса, который связывает врожденные и адаптивные иммунные реакции с участием антигенпрезентирующих клеток (АРС), таких как дендритные клетки (DC) и макрофаги (MP), и лимфоцитов: эффекторные Т-клетки, естественные клетки-киллеры (NK) и регуляторные Т-клетки (Treg) [7].

Существует тесная связь между цитокинами (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-23) и кинурениновой системой, и дисбаланс цитокинового профиля TH1/TH2 может привести к различным расстройствам. Поскольку метаболический путь триптофана активируется провоспалительными стимулами, противовоспалительный эффект кинурениновой кислоты обеспечивает дополнительный механизм обратной связи в модуляции иммунных ответов [3, 8-9].

Постепенно повышающиеся уровни кинуренина оказывают два важных действия: индукция фактора транскрипции Forkhead Box-P3 (FoxP3) и подавление фактора транскрипции Orphan Receptor- $\gamma$ t, связанного с рецептором ретиноевой кислоты. FoxP3 способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток в CD4+CD25+FoxP3+ регуляторные Т-хелперы (Treg). Tregs являются «хранителями» иммунного гомеостаза, критически важными для поддержания сбалансированности работы врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы и ограничения неадекватного воспаления [13].

Еще к клеткам, играющим решающую роль в регуляции иммунного ответа относят дендритные клетки. Они являются не только профессиональными антигенпрезентирующими клетками [11], но и путем экспрессии костимулирующих молекул, обеспечивающими второй сигнал в процессе активации и пролиферации Т-лимфоцитов [14]. Кроме этого дендритные клетки (CD103+) влияют на дифференцировку Treg, путем продукции ими IDO [12]. IDO продуцируют также CD163 + CD68 + клетки

Важность кинуренинового пути в нормальной функции иммунной системы привела к оценке его возможного вклада в аутоиммунные расстройства, такие как ревматоидный артрит [6]. Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительной клеточной инфильтрацией, приводящей к стойкому синовиту и разрушению суставов [16].

Ферменты и метаболиты KYN-пути играют важную иммунорегуляторную роль. Было показано, что IDO является центральным регулятором иммунных реакций в широком диапазоне физиологических и патологических состояний. Этот фермент активируется как при инфекционных, так и при аутоиммунных воспалительных состояниях, в то время как нижележащие катаболиты TRP служат петлей отрицательной обратной связи, ослабляя активированную иммунную систему посредством нескольких действий, включая снижение ответа Th1 и усиление процессов типа Th2. Можно сделать вывод, что IDO обладает выраженным иммунодепрессивным свойством [15]. Необходимы дальнейшие исследования роли нарушений обмена триптофана в хронизации воспаления.

#### **Литература:**

1. Изменение фенотипа лимфоцитов периферической крови здоровых и больных ишемической болезнью сердца при экзогенной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.Н. Цыбиков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 87-92.
2. Изменение фенотипа лимфоцитов при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, С.В. Измestьев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 51.

3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов // Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова. – 1987. – Т. 73, № 4. – С. 498-505.
4. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 13-19.
5. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты - связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиологических наук. – 1983. – Т. 14. № 4. – С. 27-29.
6. Arend, W.P. The innate immune system in rheumatoid arthritis. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2001. – №44. – P. 2224-2234.
7. Blockade of the AHR restricts a Treg-macrophage suppressive axis induced by L-Kynurenine / G. Werner-Felmayer, ER Werner, D Fuchs -[et al.]. // *Nat Commun*. – 2020. – № 11(1). – P. 4011. – DOI: 10.1038/s41467-020-17750-z.
8. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – № 13(4). – P. 227-42. – DOI: 10.1038/nri3405.
9. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / MD Turner, B Nedjai, T Hurst, DJ Pennington // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – № 1843(11). – P. 2563-2582. – DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
10. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar [et al.]. // *Adv Sci (Weinh)*. – 2021. – №8(15). – e2004433. – DOI: 10.1002/advs.202004433. Epub 2021 Jun 10.
11. Decidual IDO+ macrophage promotes the proliferation and restricts the apoptosis of trophoblasts / H.L. Huang, H.L. Yang, Z.Z. Lai [et al.]. // *J Reprod Immunol*. – 2021. – № 148. – P. 103364. – DOI: 10.1016/j.jri.2021.103364.
12. Günther J, Fallarino F, Fuchs D, Wirthgen E. Editorial: Immunomodulatory Roles of Tryptophan Metabolites in Inflammation and Cancer. // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1497. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.01497.
13. Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction / G. Matteoli, E. Mazzini, I.D. Iliev [et al.]. // *Gut*. – 2010. – № 59(5). – P.595-604. – DOI: 10.1136/gut.2009.185108
14. IDO and Kynurenine Metabolites in Peripheral and CNS Disorders / Y.S. Huang, J. Ogbechi, F.I. Clanchy [et al.]. // *Front Immunol*. – 2020. – №11. – P. 388. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00388.
15. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. // *Nat Rev Immunol*. – 2004 – №4(10). – P. 762-74. – DOI: 10.1038/nri1457. PMID: 15459668
16. Sas K, Szabó E, Vécsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. // *Molecules*. – 2018. – № 23(1). – P.191. – DOI: 10.3390/molecules23010191.
17. Ye Z, Yue L, Shi J, Shao M, Wu T. Role of IDO and TDO in Cancers and Related Diseases and the Therapeutic Implications. // *J Cancer*. – 2019. – № 10(12). – P. 2771-2782. DOI: 10.7150/jca.31727.
18. Zhong J, Shi G. Editorial: Regulation of Inflammation in Chronic Disease. // *Front Immunol*. – 2019. – № 10. – 737. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.00737.

УДК 612.751.3

<sup>1</sup>Степанова С.Г., <sup>1</sup>Смольникова А.А., <sup>1</sup>Кибалина И.В.,  
<sup>2</sup>Муравьева А.В., <sup>2</sup>Цыбикова Д.В.

**РОЛЬ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА  
В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ Клинический медицинский центр, Чита, Россия

**Резюме.** Изучены отечественные и зарубежные литературные источники, в которых представлено изучение контрольных точек иммунного ответа (TGF- $\beta$ 1 (Free Active), PD-L1, CTLA-4) при кожных заболеваниях, показаны их функциональные возможности и влияние на клинические симптомы заболевания.

**Ключевые слова:** контрольные точки иммунитета, патогенез

Stepanova S.G.<sup>1</sup>, Muravyeva A.V.<sup>2</sup>, Tsybikova D.V.<sup>2</sup>

**THE ROLE OF IMMUNE CHECKPOINTS IN THE PATHOGENESIS  
OF CERTAIN DISEASES**

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

<sup>2</sup>Clinical Medical Center, Chita, Russia

**Abstract.** Domestic and foreign literature sources have been studied, in which the study of immune response control points (TGF- $\beta$ 1 (Free Active), PD-L1, PD-L1, CTLA-4) in skin diseases is presented, their functionality and influence on clinical symptoms of the disease are shown.

**Key words:** control points of immunity, pathogenesis

**Актуальность.** Высокая актуальность темы в современном мире обусловлена прогрессивным изучением иммунной системы. В настоящее время довольно часто открываются новые механизмы иммунологии, требующие не только изучения, но и последующего сравнения с иными механизмами.

Углубленное изучение контрольных точек иммунитета при кожных заболеваниях позволяет улучшить диагностику и лечение данных патологий. Дальнейшее накопление знаний в этой области может помочь повысить эффективность существующих методов иммунотерапии и выработать новые прогностические критерии ее эффективности.

**Цель.** На основе данных современной литературы изучить роль контрольных точек иммунитета в патогенезе кожных заболеваний.

**Материалы и методы.** Проанализированы современные научные источники, посвященные изучению контрольных точек иммунитета при различных дерматозах.

**Результаты.** В данной статье рассмотрены основные контрольные точки иммунитета человека: TGF- $\beta$ 1 (Free Active), PD-L1, PD-L1, CTLA-4.

По данным литературы, одной из причин склеродермии являются мутации в гене фибриллина-1, аномалия которого способствует избыточной активации трансформирующего ростового фактора- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Увеличенная активность TGF- $\beta$  может способствовать мультисистемному проявлению патологического процесса, включая развитие миксоматозных изменений атриовентрикулярных клапанов, аневризмы и расслоения аорты, гипермобильности суставов. Диагностика склеродермии на основании клинических критериев возможна у 79 % взрослого населения, тогда как согласно «международным критериям» при выявлении FBN1 аномалии — у 90%. Предполагается, что анти-TGF- $\beta$  терапевтическая стратегия способна предотвратить опасные для жизни проявления этих нарушений соединительной ткани [1].

Синдром Марфана — это аутосомно-доминантная, мультисистемная, плеiotропная болезнь, характеризующаяся высоко переменными клиническими проявлениями.

Биомеханическая недостаточность структурных элементов соединительной ткани вследствие количественной и/или качественной аномалии микро-фибриллярных волокон идентифицирована в 1990 году. К 2002 году уже было открыто более 337 уникальных мутаций в гене FBN1, объясняющих плейотропность клинических проявлений болезни. Нарушения сигнального пути трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) принято считать ключевыми молекулярными механизмами развития фиброза при склеродермии. Известно, что TGF- $\beta$  повышает экспрессию генов, отвечающих за синтез коллагена I, III, VI, VII, X типов, фибронектина и протеогликанов и играет ключевую роль в активации фибробластов и повышенном отложении экстрацеллюлярного матрикса. В биоптатах кожи пациентов с очаговой склеродермией была выявлена повышенная реактивность TGF- $\beta$ , а также отмечается повышенный синтез рецепторов к данному фактору. Транскрипционные факторы семейства AP-1 (activating protein 1) являются ключевыми сигнальными молекулами пути TGF- $\beta$  и вовлечены в транскрипционную регуляцию большого количества генов клеточной пролиферации и синтеза компонентов внеклеточного матрикса, управляемых данным сигнальным каскадом.

По данным современной литературы, TGF- $\beta$  — это мультипотентный цитокин, являющийся важным модулятором клеточного роста, воспаления, пролиферации и дифференцировки внеклеточного матричного депонирования и апоптоза. TGF- $\beta$  ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных и эндотелиальных клеток, оказывает ингибирующие эффекты на иммунную систему, подавляя гемопоэз и провоспалительный цитокиновый ответ. Изучение полиморфизма в гене TGF- $\beta$ 1 позволяет прогнозировать восприимчивость к аутоиммунным болезням. Контроль продукции ростового фактора используется для оценки динамики течения ряда заболеваний, таких как ранний канцерогенез и рост клеточной опухоли, фиброз, артериальная гипертензия, остеопороз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, атеросклероз и прочие [2].

В настоящее время многие исследователи и практические онкологи связывают возможность дальнейшего прогресса в повышении эффективности терапии рака желудка не только с рациональным использованием существующих методов комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических подходов, основанных на современных достижениях иммунологии опухолей. Остается неоспоримым тот факт, что у больных раком желудка нарушения противоопухолевого иммунитета лежат в основе клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования.

Механизм развития хронического воспалительного процесса в дыхательных путях при заключается в патологическом сдвиге дифференцировки алергенспецифических Т-лимфоцитов в сторону Th2 в лимфоидной ткани слизистой дыхательных путей. При этом соответствующие цитокины ответственны за хемотаксис, экстравазацию, активацию лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов, в частности IL-5, GM-CSF и IL-3, являются активаторами эозинофилопоэза в костном мозге. Активированные эозинофилы продуцируют и секретируют по сигналу с IgE на Fc $\epsilon$ RII несколько высокотоксичных белков (ЕСР, МБР, ЕРО, LTC4). Стимулированные IL-4 Th2-лимфоциты начинают вырабатывать повышенные количества TGF- $\beta$ , что стимулирует миофибробласты к пролиферации и продукции коллагенов III и V типов в интерстициальных пространствах под базальной мембраной. В результате нарушается водно-солевой обмен и эластичность в тканях воздухопроводящих путей [3, 4].

**Заключение.** По данным современных научных литературных источников, контрольные точки иммунного ответа значимы в патогенезе любого заболевания, однако их уровень будет влиять на активность патологического процесса.

#### **Литература:**

1. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):91. DOI: 10.1186/s40425-017-0296-4



2. Frigeri M, Meyer P, Banfi C, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a new challenge for cardiologists. *Can J Cardiol.* 2018 Jan;34(1):92.e1-92.e3. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.025
3. Villadolid J, Amin A. Immune check point inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):560—75.
4. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
5. Jain V, Mohebtash M, Rodrigo ME, et al. Autoimmune myocarditis caused by immune checkpoint inhibitors treated with antithymocyte globulin. *J Immunother.* 2018 09;41(7):332-335.

УДК: 617.51-003.215:611-81:616.001.31:616-092

Ступин Ю.В.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Проведено обследование 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с ушибом головного мозга (УГМ) II и III степени тяжести. Контрольная группа - 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста. Изучались некоторые молекулярно-генетические и гемостазиологические критерии неблагоприятного течения при УГМ. На основании полученных данных разработана модифицированная схема патогенеза УГМ. Изучение персонализированных механизмов течения УГМ может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода, что окажет помощь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, прогноз, исход, персонализированная медицина

Stupin Yu.V.

### PATHOGENETIC ASPECTS OF ADVERSE COURSE OF BRAIN INJURY

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** A survey of 96 young patients (according to the WHO classification) with brain contusion (BC) of II and III severity was carried out. Control group - 100 practically healthy residents of the same sex and age. Some molecular-genetic and hemostasiological criteria for an unfavorable course in brain contusion have been studied. Based on the data obtained, a modified scheme of the pathogenesis of BC was developed. The study of personalized mechanisms of the course of BC can allow timely determination of the risk stratification of an unfavorable outcome, which will assist in the development of treatment tactics for this group of patients.

**Key words:** traumatic brain injury, brain contusion, prognosis, outcome, personalized medicine

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — это серьезная проблема, которая ложится тяжелым социальным и экономическим бременем во всем мире и ежегодно затрагивает более 50 миллионов человек [1, 5]. ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [1, 8, 13], причем у большей части данных пациентов регистрируется неблагоприятный исход (смерть) в течение 1–2 недель после травмы [1, 7, 8]. Ушибы головного мозга (УГМ) объясняются кровотечением из поврежденных микрососудов во время начального травматического эпизода. Эта концепция предполагает, что образование и прогрессирование ушиба может быть связано со скрытой или явной коагулопатией [12].

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски молекулярно-генетических механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [6, 11].

**Цель исследования** – изучение некоторых патогенетических аспектов развития неблагоприятного исхода у пациентов с ушибом головного мозга в Забайкальском крае.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое исследование (случай-контроль) 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с ушибом головного мозга находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в рамках научно-исследовательской работы РК 025(11) № 01201251787. Контрольная группа - 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста.

Разделение пациентов на группы осуществляли согласно исходу ЧМТ. Первую группу (n=86) составили пациенты с благоприятным исходом УГМ (выздоровление) в возрасте 30,0 [26; 34] лет. Вторую (n=10) – пациенты с неблагоприятным исходом (st. letalis) УГМ (средний возраст 31,0 [27,0; 34,5] лет).

Критериями включения являлись пациенты с УГМ средней и тяжелой степени тяжести по данным клинической формы и компьютерной томографии головы; молодой возраст по ВОЗ. Из исследования исключались пациенты с другими видами ЧМТ, не входящие в критерии включения, острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями, хроническим алкоголизмом, лица женского пола, а также пациенты и резиденты, получающие антикоагуляционную терапию.

Генетические исследования осуществляли путем определения мутации гена протромбина - *FII-20210(G>A)*, гена фактора V (Лейден) - *FV-1691(G>A)*, гена проконвертина - *FVII-10976(G>A)*, гена фибриногена - *FGB-455(G>A)*, гена метилентетрагидрофолатредуктазы - *MTHFR-677(C>T)*, гена метионина синтазы редуктазы - *MTRR-66(A>G)*, гена ингибитора активатора плазминогена-1 - *PAI-1(5G>4G)*, гена толл-подобного рецептора-2 - *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия) [2, 3].

Концентрацию TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа. Содержание ЛТА (лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии), МНО (международного нормализованного отношения) и D-димера определяли стандартными способами.

В работе с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и невро логического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (КТ). Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям [1]. Клинические, лабораторные и инструментальные (рентгенография черепа, КТ головы) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения (забор материала для исследования выполняли на 3 сутки после травмы).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США) [9].

**Результаты исследования.** Рассматривая частоту аллелей и генотипов в зависимости от исхода течения УГМ отмечено статистически значимое влияние на неблагоприятный (смертельный) исход следующих показателей: -20210A- аллели и -20210A/A генотипа гена *F2-20210G>A*; -10976A- аллели и -10976A/A генотипа гена *F7-10976G>A*; -455A- аллели и -455A/A генотипа гена *FGB-455G>A*; -66G- аллели и -66G/G генотипа гена *MTRR-66A>G*; -675-4G- аллели и -675-4G/4G генотипа *PAI-1-675 5G>4G*; -753Gln аллели и генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753 Arg>Gln*; -299Asp- аллели и гомозиготного -299AspAsp генотипа гена *TLR4-299Asp>Gly*.

У пациентов с неблагоприятным течением УГМ в динамике (St. letalis) в сопоставлении с группой УГМ с благоприятным течением (выздоровление) уровень IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 и D-димера значимо превышал контрольные значения в 2, 2, 1,6, 1,3 и 1,5 раза, соответственно.



литературе. К сожалению, небольшие размеры выборки при ЧМТ (особенно тяжелой травме) препятствуют проведению объективных полногеномных ассоциативных исследований для выявления новых генетических мишеней или подтверждения вышеуказанных результатов. Усилия по увеличению размера выборки для генетической оценки при ЧМТ и подтверждению этих результатов имеют первостепенное значение. Определение генетического полиморфизма генов FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) и TLR4-299(Asp>Gly) у пациентов с УГМ и проведение расчёта по предлагаемой программе ЭВМ может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода и помочь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.

#### **Литература:**

1. Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В.В. Крылова. - Москва : АБВ-пресс, 2018. - 783 с. – ISBN: 978-5-903018-43-7.
2. Полиморфизм гена FV (Leiden G1691A), гена F2 (G20210A) и гена MTHFR (C677T) у больных с черепно-мозговой травмой в Забайкальском крае / Ю.В. Ступин, В.В. Доржеев, А.М. Миromanов, Ю.А. Витковский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/127-20830> (дата обращения: 20.10.2022).
3. Полиморфизмы генов FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G) у пациентов с венозными тромбозными осложнениями при переломах костей конечностей / А.М. Миromanов, И.А. Глушченко, Н.А. Миromanова, Ю.А. Витковский. - DOI 10.52485/19986173\_2022\_3\_50 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2022. – № 3. – С. 19–26. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2022-god/polimorfizmy-genov-fii-20210-g-a-fv-1691-g-a-fvii-10976-g-a-fgb-455-g-a-mthfr-677-c-t-mtrr-66-a-g-pai-1-675-5g-4g-u-pacientov-s-venoznymi-trombojembolicheskimi-oslozhenijami-pri-perelomah-kostej-konechnostej> (дата обращения: 20.10.2022).
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614736 Российская Федерация. Программа для определения риска смерти пациентов с ушибом головного мозга / Миromanов А.М., Ступин Ю.В., Миromanова Н.А., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022613361; дата поступления 09.03.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 24.04.2022. – 1 с.
5. Ablation of GSDMD attenuates neurological deficits and neuropathological alterations after traumatic brain injury / H. Du, C.-H. Li, R.-B. Gao, X.-Q. Cen, P. Li. - DOI 10.3389/fncel.2022.915969 // Front. Cell. Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 915969.
6. Adata K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome / K. Adata, V.F.J. Newcombe, D.K. Menon. - DOI 10.1007/s12028-020-00994-44 // Neurocrit. Care. – 2021. – Vol. 34(1). – P. 312-324.
7. Dixon K.J. Pathophysiology of traumatic brain injury / K.J. Dixon. - DOI 10.1016/j.pmr.2016.12.001 // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 2017. – Vol. 28(2). – P. 215–225, Faul M. Epidemiology of traumatic brain injury / M. Faul, V. Coronado. - DOI 10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5 // Handb. Clin. Neurol. – 2015. – Vol. 127. – P. 3–13.
8. Faul M. Epidemiology of traumatic brain injury / M. Faul, V. Coronado. - DOI 10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5 // Handb. Clin. Neurol. – 2015. – Vol. 127. – P. 3–13.
9. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25(3). – P. 31–36.
10. Lisiany N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury / N.I. Lisiany. - DOI: 10.25305/unj.155107 // Ukrainian Neurosurgical Journal. - 2019. - Vol. 25(1). - P. 5-11.

11. New or blossoming hemorrhagic contusions after decompressive craniectomy in traumatic brain injury: analysis of risk factors / D. Nasi, L. di Somma, M. Gladi, E. Moriconi, M. Scerrati, M. Iacoangeli, M. Dobran. - DOI 10.3389/fneur.2018.01186 // Front. Neurol. – 2019. – Vol. 9. – P. 1186.
12. Pellet J.E. Cerebral contusion / J.E. Pellet, O.D. Jesus. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. - PMID 32965818. - Bookshelf ID: NBK562147.
13. Serum NOX4 as a Promising Prognostic Biomarker in Association with 90-Day Outcome of Severe Traumatic Brain Injury / F. Jiang, Z. Chen, J. Hu, Q. Liu. - DOI 10.2147/IJGM.S366170 // International Journal of General Medicine. – 2022. – Vol. 15. – P. 5307–5317.

УДК: 616 – 092.9

Терехов А.Д., Халепо О.В.

**СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖНЫХ ПОКРОВАХ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ**

*ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Смоленск, Россия*

**Аннотация.** Состояние кожной микроциркуляции изучено методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием пробы с нагреванием в динамике формирования экспериментального нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Изменения механизмов регуляции выявлены уже после моделирования инсульта, а максимальная выраженность расстройств, включающих снижение перфузии, повышение вазомоторной активности, угнетение активных механизмов контроля, снижение способности к тепловой вазодилатации обнаружена на 3 сутки наблюдения.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу; лазерная доплеровская флоуметрия; микроциркуляция; функциональные нагрузочные пробы.

Terekhov A.D., Khalepo O.V.

**THE STATE OF MICROCIRCULATION IN THE SKIN IN THE EXPERIMENTAL  
ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISTURBANCE OF THE HEMORRHAGIC TYPE**

*Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia*

**Abstract.** The state of skin microcirculation was studied by laser Doppler flowmetry using a thermal test in the dynamics of the formation of an experimental hemorrhagic cerebrovascular accident. Changes in the regulatory mechanisms were revealed already after stroke modeling, and the maximum severity of disorders, including a decrease in perfusion, an increase in vasomotor activity, inhibition of active control mechanisms, and a decrease in the ability to thermal vasodilation, was detected on the 3rd day of observation.

**Key words:** acute cerebrovascular accident by hemorrhagic type; laser doppler flowmetry; microcirculation; functional stress tests.

**Введение.** По данным Росстата, наблюдавшаяся в России в последние годы положительная тенденция снижения числа умерших от цереброваскулярных заболеваний, к которым относят в соответствии с МКБ-10 шифры I60 – I69, в 2020 году сменилась ростом этого показателя на 18 тысяч человек. Подчеркнем, что прирост смертности на 15% от данной патологии произошел в этот период среди населения в трудоспособном возрасте [9].

Особую значимость представляет проблема распространенности острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу, что связано с более высоким

риском летального исхода и инвалидизации по сравнению с другими формами цереброваскулярной патологии [6].

Известно, что эффективность проводимой терапии и прогноз при ОНМК зависят от степени тяжести заболевания, локализации очага поражения, уровня коморбидности пациента, а также от состояния саногенетических механизмов, направленных на поддержание гомеостаза при развитии острого цереброваскулярного события [1, 8].

В литературе имеются сведения, что церебральная гемодинамика при ОНМК по геморрагическому типу характеризуется нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, что усугубляет развивающиеся при формировании внутримозговой гематомы нарушения [2].

Однако, вопрос о состоянии регионарного кровотока в периферических органах и тканях в условиях расстройств центральной гемодинамики, характерных для больных ОНМК по геморрагическому типу, изучен недостаточно. Особенно актуальным остается вопрос о состоянии резервных возможностях периферического кровообращения, включение которых при формировании внутричерепной гематомы в течение некоторого времени могут поддерживать тканевой гомеостаз.

Изучение механизмов расстройств периферического кровообращения и его резервных возможностей у пациентов в динамике развития ОНМК представляет существенные сложности в связи с их тяжелым состоянием, еще более усугубляемым коморбидным статусом, что делает актуальной задачу изучения изменений микроциркуляции и ее резервных возможностей с использованием функциональных проб в динамике экспериментального моделирования внутричерепной гематомы на лабораторных животных [7].

**Цель:** оценить состояние периферического кровообращения, механизмов его регуляции и резервных возможностей с использованием функциональных проб в кожных покровах лабораторных крыс в динамике формирования ОНМК по геморрагическому типу.

**Методы исследования.** Работа выполнена на крысах обоего пола массой  $250 \pm 10$  г. Работа одобрена этическим комитетом СГМУ и выполнялась в соответствии с принципами гуманного обращения с подопытными животными, которые содержались в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев.

Изучение состояния микроциркуляции проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Россия). Функциональные нагрузочные пробы выполняли с помощью блока «ЛАКК-Тест» (НПП «Лазма», Россия). Под общим наркозом (премедикация 2% раствором ксилазина гидрохлорида «Ксила», Interchemie, Нидерланды в дозе 0,015 мл/кг массы внутрибрюшинно, наркоз «Золетил», Virbac Sante Animale, Франция в дозе 0,01 мг/кг) регистрировали исходное состояние базального кровотока в течение 15 минут в предварительно эпилированных кожных покровах внутренней поверхности левого бедра.

Обработку доплерограмм проводили с помощью программы ЛДФ 3.0.2.376, позволяющей оценивать состояние тканевого кровотока и механизмы его регуляции с учетом частоты дыхательных экскурсий и сердечного ритма мелких лабораторных животных. Оценивали средние значения перфузии: показатель микроциркуляции (М, пф.ед.), среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции ( $\delta$ , пф.ед.) и коэффициент вариации ( $K_v$ , %). Вейвлет – преобразование ЛДФ–грамм позволило оценить влияние отдельных механизмов регуляции на тонус микрососудов. Оценивали максимальные амплитуды в диапазоне эндотелиальных (АЭК, пф.ед.), нейрогенных (АНК, пф.ед.) и миогенных колебаний микрососудов (АМК, пф.ед.), которые относят к активным механизмам регуляции; а также в области дыхательных (АДК, пф.ед.) и сердечных колебаний (АСК, пф.ед.), характеризующих пассивные механизмы контроля [3-4].

Для оценки резервных возможностей микроциркуляции выполняли пробу на тепловую вазодилатацию, которая дает информацию об особенностях влияния нейрогенных и метаболических факторов (в частности NO) в условиях повышенных нагрузок на периферический кровоток. Линейный локальный нагрев проводили со скоростью  $2^\circ$  в минуту

в температурных границах от 38° до 50°С с одновременной регистрацией доплерограмм. По результатам пробы оценивали исходный уровень перфузии (М исх.), максимальную степень прироста величины перфузии по отношению к исходному уровню, выраженную в процентах ( $\Delta M\%$ ). После удаления низкочастотной составляющей доплерограмм с помощью Вейвлет-преобразования изучали состояние механизмов регуляции микроциркуляции в период тепловой вазодилатации (АЭК, АНК, АМК, АСК, АДК).

После регистрации исходного состояния микроциркуляции и ее резервных возможностей, все животные были разделены на две группы. Крысам первой группы (n=5) моделировали ОНМК по геморрагическому типу путем введения раствора бактериальной коллагеназы IV типа интрацеребрально в область медиальной петли слева от брегмы течение 20 минут [5]. Животным второй, контрольной группы (n=5) в эту же область вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Изучение состояния микроциркуляции и ее резервных возможностей повторяли после выполнения оперативного вмешательства, на 1 и 3 сутки эксперимента, после чего животные выводились из эксперимента.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни.

**Полученные результаты.** Полученные результаты свидетельствуют, что сразу после моделирования ОНМК состояние перфузии и вазомоторная активность микрососудов в кожных покровах существенно не изменялись.

Изучение механизмов регуляции микрогемодинамики показало, что у крыс опытной группы в этот срок исследования АЭК была ниже, чем у контрольных животных в 1,7 раза ( $p=0,04$ ), а АСК оказалась меньше на 29% ( $p=0,01$ ).

Способность микрососудов кожных покровов к тепловой вазодилатации после моделирования ОНМК по геморрагическому типу существенно не изменилась, однако выявлено, что в условиях нагрузочной пробы на микроциркуляторное русло у животных контрольной группы в процессе тепловой вазодилатации произошло увеличение всех активных механизмов контроля микрогемодинамики: АЭК – в 1,9 раза ( $p=0,04$ ), АНК – в 2 раза ( $p=0,04$ ), АМК – в 1,5 раза ( $p=0,04$ ), а у крыс, получивших коллагеназу IV, произошло нарастание только одного показателя, характеризующего активные механизмы контроля: увеличение АМК в 2,5 раза ( $p=0,04$ ), по сравнению с исходными значениями.

На 1 сутки в системе микроциркуляции у крыс существенных изменений перфузии, вазомоторной активности микрососудов и состояния механизмов регуляции микрогемодинамики выявлено не было как в покое, так и при проведении пробы с линейным локальным нагревом.

На 3 сутки у крыс с ОНМК обнаружено снижение перфузии и повышение вазомоторной активности микрососудов кожных покровов: уровень М оказался ниже контрольных значений в 2,3 раза ( $p=0,01$ ), а Kv и  $\delta$  превышали показатели животных 2 группы в 2,3 и 1,4 раза соответственно ( $p=0,01$ ;  $p=0,046$ ).

Изучение механизмов контроля микрогемодинамики показало, что в этот срок исследования все активные механизмы регуляции у крыс опытной группы оказались меньше, чем во 2 группе: уровень АЭК и АНК – в 2 раза ( $p=0,04$  и  $p=0,03$  соответственно), а АМК – в 1,8 раза ( $p=0,04$ ).

Результаты пробы с линейным локальным нагревом свидетельствуют, что на 3 сутки формирования ОНМК у животных опытной группы показатель М исх. оказался ниже, чем в контроле в 2,2 раза ( $p=0,03$ ), что еще раз подтверждает полученные данные о снижении перфузии кожных покровах в покое в этот срок исследования.

Обнаружено, что у животных с ОНМК способность микрососудов кожи к тепловой вазодилатации была снижена: величина  $\Delta M\%$  была меньше, чем во 2 группе в 2 раза ( $p=0,04$ ).

Изучение механизмов регуляции микроциркуляции в период тепловой вазодилатации свидетельствует, что у животных контрольной группы на 3 сутки после операции произошло увеличение всех показателей, характеризующих активные механизмы контроля: АЭК – в 2,3

раза ( $p=0,03$ ), АНК – в 2,1 раза ( $p=0,04$ ), АМК – в 1,7 раза ( $p=0,04$ ), а также АДК, относящаяся к пассивным механизмам регуляции, увеличилась в 1,5 раза ( $p=0,04$ ).

Подчеркнем, что у животных с ОНМК увеличение показателей, характеризующих активные механизмы контроля микрогемодинамики, и показателя АДК, дающего информацию о состоянии венозного оттока из системы микроциркуляции на 3 сутки после операции выявлено не было.

**Выводы.** Таким образом, первые изменения механизмов регуляции микроциркуляции, выявленные у животных сразу после введения коллагеназы IV, свидетельствуют о снижении эндотелиальной продукции и уменьшении артериального притока в систему периферического кровообращения у опытных животных.

В условиях предъявления нагрузок на микроциркуляторное русло, сразу после операции, у контрольных животных выявлено нарастание всех активных механизмов регуляции микроциркуляции, направленных на снижение периферического сосудистого сопротивления и оптимизацию нутритивного кровотока, а у животных опытной группы произошло увеличение только миогенных ритмов, что может свидетельствовать, в соответствии с данными литературы о преобладании сброса крови по шунтам.

Максимальная выраженность изменений изученных показателей, свидетельствующих об уменьшении перфузии, повышении вазомоторной активности микрососудов, угнетении всех активных механизмов регуляции, снижении способности к тепловой вазодилатации, выявлена у животных с ОНМК на 3 сутки наблюдения.

Обнаруженное нарастание активных механизмов контроля при тепловой вазодилатации у контрольных животных, получавших физиологический раствор, на 3 сутки после операции может отражать включение компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание тканевого гомеостаза. Подчеркнем, что у животных с ОНМК отсутствовала активизация локальных механизмов регуляции в условиях выполнения нагрузочной пробы, что может свидетельствовать об истощении резервных возможностей периферического кровообращения, хотя основные механизмы таких расстройств нуждаются в дополнительном изучении.

#### **Литература:**

1. Анохин П.К. Проблема компенсации нарушенных функций и ее значение для клинической медицины // Хирургия, – 1954. – №10. – С. 3.
2. Жестикова М.Г. и др. Функциональное состояние центральной и церебральной гемодинамики при комах, обусловленных острым геморрагическим инсультом // Медицина в Кузбассе. – 2014. – №. Спецвыпуск 3. – С. 94-97.
3. Крупаткин А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей // М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ». – 2013. – 496 с.
4. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клинической медицины. – 2016. – С. 249-259.
5. Лу Ц., Ли Ц.Х., ЧжуГе К. Крысиная модель внутримозгового кровоизлияния, индуцированного коллагеназой IV // Bio-protocol. – 2015. – Т.5. – №.14. – С. e1541-e1541.
6. Матвиец В.С., Куташов В.А. Современный взгляд на диагностику и дифференциальную диагностику геморрагического инсульта // Молодой ученый. – 2015. – №. 19. – С. 291-294.
7. Раваева М.Ю. Показатели микроциркуляции крыс, находящихся в условиях комбинированного действия хронического и острого стресса // Орбиталь. – 2018. – №. 2. – С. 23-29.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика // М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 350 с.



9. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – 2021. – URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (дата обращения: 19.10.2022). – Текст: электронный.

УДК 616-092.4:616.31-085

Фефелов А.А., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В.  
**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМОЛИФТИНГА В МОДЕЛИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА**  
*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Аннотация.** Изучалась эффективность плазмолифтинга на модели экспериментального пародонтита у крыс линии Вистар. Показано, что у животных с инициированным пародонтитом десна цианотичная, со значительным отеком вокруг исследуемых зубов, ее свободный край неровный, визуализировался пародонтальный карман, отмечалась инфильтрация тканей лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, утолщение слоя эпителия десны, разрушение периодонта и резорбция костных балок альвеол. Лечебный эффект плазмолифтинга и стандартной терапии проявлялся уменьшением фибриновых наложений, санацией пародонтального кармана, формированием вторичного пародонтального прикрепления. Отмечалось ограничение зоны инфильтрации. Однако терапевтический эффект плазмолифтинга был более выраженным.

**Ключевые слова:** экспериментальный пародонтит, плазмолифтинг.

Fefelov A.A., Tsybikov N.N., Fefelova E.V.  
**EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PLASMOLIFTING IN  
THE MODEL OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Annotation.** The effectiveness of plasmolifting was studied on the model of experimental periodontitis in Wistar rats. It is shown that in animals with initiated periodontitis, the gums are cyanotic, with significant edema around the examined teeth, its free edge is uneven, a periodontal pocket is visualized, tissue infiltration with leukocytes, macrophages, fibroblasts, thickening of the gingival epithelium layer, destruction of the periodontium and resorption of the bone beams of the alveoli were noted. A decrease in fibrin deposits, sanitation of the periodontal pocket, and the formation of a secondary periodontal attachment manifested the therapeutic effect of plasmolifting and standard therapy. There was a limitation of the zone of infiltration. However, the therapeutic effect of plasmolifting was more pronounced.

**Key words:** experimental periodontitis, plasmolifting.

Хронический пародонтит – это остеоиммунное заболевание полости рта, поражающее пародонтальный аппарат зуба, обусловленный нарушением симбиотических отношений между оральной флорой и иммунной системой хозяина и характеризующейся последовательными периодами обострения, за которыми следуют периоды ремиссии, вызывая при этом, прогрессирующую деструкцию и потерю зубов [7].

Рекрутированные в очаг воспаления лейкоциты, осуществляя борьбу с патогеном, не только вызывают развитие вторичной альтерации, но и имеют возможность изменять функциональную активность эндотелиоцитов [3].

Основной целью нехирургического лечения пародонтита является не только достижение длительного контроля над воспалительным процессом, а и восстановление тканей пародонта, обусловленное сформированным новым соединительнотканным прикреплением, в том числе, за счет образования нового функционального цемента с встраиванием новых

коллагеновых волокон в ту часть поверхности корня, на которой отсутствует периодонтальная связка [5]. В основе лечения плазмой, содержащей тромбоциты (PRP) лежат следующие механизмы:

- участие в распознавании патогенов [2],
- снижение адгезии патогенных пародонтальных бактерий [8],
- выделение белков, способных подавлять активность бактерий и грибов [13],
- активация антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [4],
- привлечение и моделирование функции лейкоцитов [4],
- выделение белыми кровяными тельцами факторов роста (фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-I)) [6]. Факторы роста регулируют биологическую активность, включая пролиферацию, адгезию, миграцию и клеточную дифференцировку в первую очередь мезенхимальных клеток в костной и соединительной ткани [9].

Выяснение молекулярных механизмов, ответственных за разрушение пародонта необходимо для поиска перспективных терапевтических подходов, направленных на модулирование реакции хозяина при хроническом пародонтите.

**Цель исследования:** оценить противовоспалительные эффекты плазмолифтинга в модели экспериментального пародонтита у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальный пародонтит формировали у крыс породы Wistar с начальной средней массой 219,83 г. Животные были отобраны в соответствии с критериями включения (самец, порода крыс породы Вистар, вес 200–300 г, возраст 18-20 недель). Критерием исключения являлись видимые признаки болезни животного. Животные получали свободный доступ к пище и воде. Это исследование проводилось в условиях 12-часового цикла свет-темнота при  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  (с 8:00 до 20:00), влажность  $55 \pm 15\%$ , освещение при от 150 до 300 люкс. Эксперименты на животных проводились в соответствии с национальными рекомендациями для ухода и использования лабораторных животных, одобренных Комитетом по этике животных.

Животные были разделены на четыре группы по 10 особей в каждой группе: три опытные и одна контрольная группа. Все три группы получали одинаковый режим содержания и кормления.

Первая опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом, не получающие терапии.

Вторая опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом, получающие инъекции плазмы (3 инъекции через 3 суток каждая). У животных проводили забор крови из подключичной вены в количестве 1 мл, центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин, отбирали плазму, содержащую тромбоциты.

Третья опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом, с применением пленок фирмы «Диплен» с активными действующими компонентами «Метронидазолом» и «Хлоргексидином». Рассматриваемые пленки имеют гидрофильную и гидрофобную поверхности. При прикреплении пленки гидрофильной поверхностью последняя плотно прилегает к слизистой оболочке. Впоследствии данные пленки постепенно рассасывались. Курс процедур составлял 10 дней.

У животных контрольной группы, второй и третьей опытных групп была также забрана кровь, а в пародонт были сделаны инъекции физиологического раствора с использованием той же техники и дозировки, что и у субъектов второй опытной группы для исключения влияния стресса, вызванного во время забора крови или процедуры введения инъекций.

Пародонтит моделировали путем отслойки десны концом копьевидного скальпеля (№ 11) в сочетании с инъекциями 10% раствора этилового спирта с 0,25% раствором новокаином в течении 7 дней [1].

Животных проверяли на наличие воспалительного процесса один раз в 10 дней. Оценка состояния пародонта оценивалась по следующим критериям:

**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

---

0 – нормальная десна;

1 балл – легкое воспаление, небольшой отек, незначительное изменение цвета, отсутствие кровотечения при зондировании;

2 балла – умеренное воспаление, отек, шелушение, покраснение и кровоточивость при зондировании;

3 балла – тяжелое воспаление, сильное покраснение, наличие язв, отек и сильное кровотечение.

Подвижность зубов оценивали по следующим критериям:

0 – нет подвижности;

1 балл – небольшая подвижность (вестибулярно-небная);

2 балла – тяжелая подвижность (вестибулярно-небная и мезиально-дистальная);

3 балла – сильная подвижность (вертикальная, зуб перемещается в розетку и из розетки).

Ткани экспериментальных животных фиксировали в 4% формальдегиде (рН 7,5) в течение ночи при 4°C, а затем переносили в декальцинирующий раствор с 0,5 М ЭДТА-Na (рН 7,5-8,0) на 4 недели, затем заливали их в парафин и делали срезы. Гистологические срезы делались на уровне резцов обеих челюстей и окрашивались гематоксилин-эозином и методом Ван-Гизона.

Гистологические критерии оценки воспаления пародонта

Оценка	Степень поражения
0 (отсутствие) баллов	Нет
1 (незначительная) балл	Незначительная гиперплазия десневого эпителия и воспалительная клеточная инфильтрация. Нет существенных изменений в пародонтальной связки или пародонтальном кармане
2 (легкая) балла	Легкая гиперплазия десневого эпителия и воспаление. Небольшое нарушение пародонтальной связки.
3 (умеренная) балла	Эрозия и изъязвление десневого эпителия и умеренная инфильтрация воспалительными клетками.
4 (тяжелая) балла	Эрозия и изъязвление десневого эпителия и сильное воспаление.

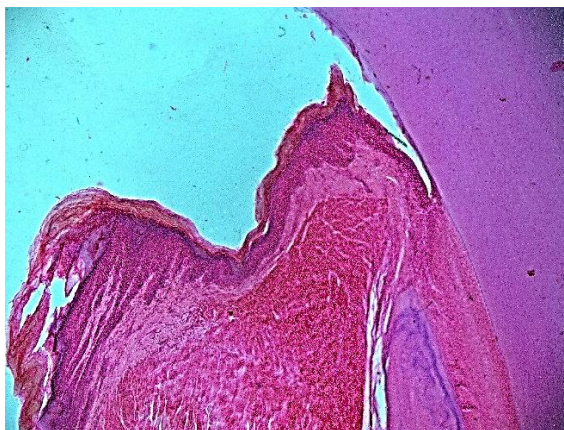
Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллисса. Результаты в таблицах представлены как среднее (M), и среднеквадратичное отклонение (SD). Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера.

Результаты исследования.

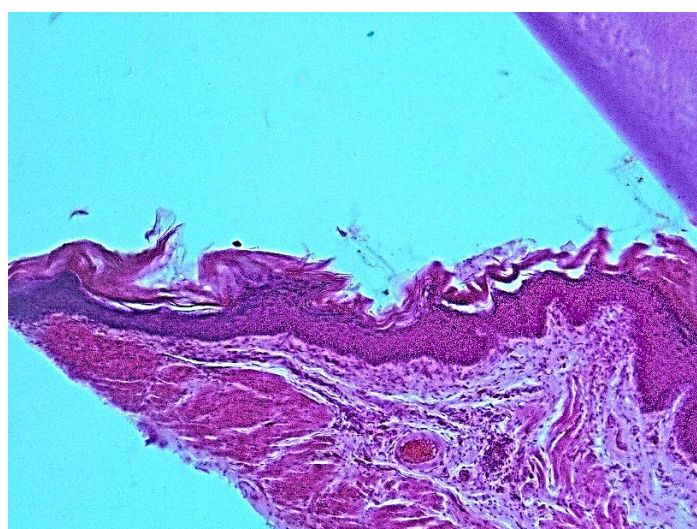
Ткани пародонта контрольной группы животных не имели ни клинических, ни гистологических изменений.

В первые сутки моделирования пародонтита ткани десны экспериментальных групп имели нормальный вид, гладкую консистенцию, светло-розовый цвет. Прикрепленная десна была прочно прикреплена к подлежащим структурам, в то время как свободный край десны имел четкий контур, повторяющий цементно-эмалевое соединение соседних зубов. На десятые сутки эксперимента клинический вид десны изменился – макроскопический вид в месте хронической механической травмы стал цианотичным, со значительным отеком вокруг исследуемых зубов. Свободный край десны стал неровным, появились остатки пищи.

Гистологически наблюдалось наличие пародонтального кармана, инфильтрация тканей лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, утолщение слоя эпителия десны, разрушение периодонта и резорбция костных балок альвеол (рис. 2).



**Рис. 1.** Пародонт на первые сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение X400.



**Рис. 2.** Пародонт на десятые сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение X400.

Лечебный эффект и плазмолифтинга, и стандартной терапии проявлялся уменьшением фибринозных наложений, санацией пародонтального кармана, формированием вторичного пародонтального прикрепления. Отмечалось ограничение зоны инфильтрации. Однако терапевтический эффект плазмолифтинга был более выраженным (табл. 1).

Таблица 1

Гистологическая и клиническая оценка воспаления пародонта, M±SD

Показатели/группы	Клиническая оценка воспалительного процесса, баллы	Подвижность зубов, баллы	Гистологическая оценка воспалительного процесса, баллы
Контрольная группа	0±0	0±0	0±0
Первая опытная группа до начала терапии	2,89±0,61 p1=0,016	1,82±0,20 p1=0,016	2,95±0,22 p1=0,015
Первая опытная группа через 10 дней от начала терапии	0,19±0,13 p1=0,011 p3=0,005	0,79±0,52 p1=0,011 p3=0,005	1,05±0,32 p1=0,01 p3=0,005
Вторая опытная до начала терапии	2,90±0,57 p1=0,016	1,82±0,21 p1=0,016	2,97±0,20 p1=0,016

**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Третья опытная группа через 10 дней от начала терапии	1,88±0,22 p1=0,012 p2=0,003 p3=0,016	1,51±0,17 p1=0,013 p2= 0,008 p3=0,076	1,46±0,23 p1=0,011 p2=0,084 p3=0,007
Тест Крускал-Уоллиса	X <sup>2</sup> =40,1, p<0,001	X <sup>2</sup> =37,1, p<0,001	X <sup>2</sup> =40,7, p<0,001

*Примечание:* p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля, p2 – по сравнению с группой животных с экспериментальным пародонтитом, получающих плазмолифтинг, p3 – по сравнению с началом и окончанием терапии.

Крысы не страдают пародонтитом, поэтому методы индуцирования пародонтита у этого вида животных требуют или бактериальной инокуляции, или механического повреждения путем наложения лигатуры или как в нашем случае – отслойки пародонта, что приводит к воспалению десен и, в конечном итоге, к потере костной массы [12].

Основными компонентами богатой тромбоцитами плазмы являются: факторы роста, лейкоциты, фагоциты, нативный фибриноген, вазоактивные и хемотаксические агенты, а также высокая концентрация тромбоцитов [10]. Концентрация тромбоцитов в ней в 3-4 раза выше концентрации по сравнению с их числом в кровотоке [11]. Так, количество тромбоцитов в полученной плазме может превышать 2 000 000 в 1 мкл, в то время как нормальная концентрация тромбоцитов в крови составляет от 150 000 до 350 000 в 1 мкл [11].

Тромбоциты, выделяя факторы роста, привлекают недифференцированные мезенхимальные клетки в зону воспаления и активируя пролиферацию предшественников соединительной ткани, стимулируют активность фибробластов и остеобластов, а также ангиогенез, улучшают процесс заживления.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что плазмолифтинг снижает воспалительную реакцию тканей, уменьшает подвижность зубов при экспериментальном пародонтите, что может быть опосредовано его противовоспалительными свойствами и влиянием на костный метаболизм.

**Литература:**

1. Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Сепп А.В., Бородулина И.И., Бородулина Н.В. Эффективность адаптогенов при экспериментальном пародонтите на фоне гипергомоцистеинемии. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; № 3 (73): С. 221-225.
2. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ленинградский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Ленинград, 1983
3. Цыбиков Н.Н., Доманова Е.Т., Зобнин В.В., Игнатов М.Ю., Масло Е.Ю., Исакова Н.В. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите. Российский стоматологический журнал. 2012; № 1: С. 40-42.
4. Шишкова Ю.С., Филимонова О.И., Емелина А.С., и др. Изучение влияния богатой тромбоцитами аутоплазмы на иммунный статус полости рта пациентов с несъемными зубными протезами. Российский иммунологический журнал. 2017; Т. 20. (3): С. 577-579.
5. Carmagnola D, Pellegrini G, Dellavia C, et al. Tissue engineering in periodontology: Biological mediators for periodontal regeneration. Int J Artif Organs. 2019; 42(5):241–257.
6. Crisci, A.; De Crescenzo, U.; Crisci, M. Platelet-rich concentrates (L-PRF, PRP) in tissue regeneration: Control of apoptosis and interactions with regenerative cells. J. Clin. Mol. Med. 2018, 1, 1000116.
7. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN: Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017,3:17038. 10.1038/nrdp.2017.38

8. Pham TAV, Tran TTP, Luong NTM. Antimicrobial Effect of Platelet-Rich Plasma against *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Dent*. 2019 May 13;2019:7329103. doi: 10.1155/2019/7329103.
9. Qiao, J.; Duan, J.; Zhang, Y.; Chu, Y.; Sun, C. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects. *Futur. Sci. OA* 2016, 2, FS136.
10. Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Kiattavorncharoen S, et al. Platelet-rich plasma stimulated proliferation, migration and attachment of cultured periodontal ligament cells. *Eur J Dent*. 2018; 12(04):469–474.
11. Sathya Priya Eshwar S, et al. Platelet Rich Plasma in Periodontal Therapy. *J. Pharm. Sci. & Res*. 2017; 9(6): 965–971.
12. Tomina, D.; Roman, A.; Condor, D.; Dinu, C.; Petruțiu, S.A. Experimental Rat Model—Is It Still Used?—Review Article. *HVM Bioflux* 2017, 9, 130–136.
13. Varshney, S.; Dwivedi, A.; Pandey, V. Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *J. Oral Biol. Craniofacial Res*. 2019, 9, 299–305.

#### УДК 616.155-092.4

Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н.

**ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ (IN VITRO)**  
*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Изучалось влияние различных концентраций гомоцистеина и гомоцистеина тиолактона на агрегационную активность различных субпопуляций лейкоцитов в краткосрочной культуре клеток периферической крови. Показано, что внесение в краткосрочную культуру клеток периферической крови аминотиолов приводит к росту лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, в основном за счет моноцитарно-тромбоцитарных и лимфоцитарно-тромбоцитарных при неизменном количестве нейтрофило-тромбоцитарных розеток, что сопровождается увеличением концентрации в культуральной среде ICAM-1 и p-селектина.

**Ключевые слова:** лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, аминотиолы, коагрегаты.

Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Tsybikov N.N.

**LEUKOCYTE-PLATELET RELATIONSHIPS IN EXPERIMENTAL  
HYPERHOMOCYSTEINEMIA (IN VITRO)**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Summary.** The effect of various concentrations of homocysteine and homocysteine thiolactone on the aggregation activity of various subpopulations of leukocytes in a short-term culture of peripheral blood cells was studied. It has been shown that the introduction of aminothiols into a short-term culture of peripheral blood cells leads to the growth of leukocyte-platelet coaggregates, mainly due to monocyte-platelet and lymphocyte-platelet coaggregates with an unchanged number of neutrophil-platelet rosettes, which is accompanied by an increase in the concentration of ICAM-1 and p-selectin.

**Key words:** leukocytes, neutrophils, monocytes, lymphocytes, aminothiols, coaggregates.

Адгезия – это жизненно необходимый процесс, так как образующиеся контакты между клеточными элементами обеспечивают не только целостность ткани, а и способствуют миграции лейкоцитов, развитию иммунного ответа, воспалительных реакций, стабилизации тромбов [7, 10.]. Необходимым условием адгезии является наличие молекул адгезии. При этом эффект взаимодействия клеток с ними многогранный – это и обеспечение плотного межклеточного контакта, и стимуляция рецепторов (при условии взаимодействия через лиганд),

а также изменение самого рецептора (в том случае, если сигнал передается изнутри клетки), что влечет за собой изменение функциональной активности всех составляющих ткани [4].

Тромбоциты, являются участниками, как иммунного ответа, так и системы гемостаза [8]. Эти их способности обусловлены спектром биологически активных веществ, синтезируемых и секретируемых ими, а также их способностью вступать во взаимодействие, как с форменными элементами крови, так и эндотелиоцитами [4]. Наибольшее сродство белые кровяные пластинки имеют к нейтрофилам и моноцитам [1].

Гипергомоцистеинемия является индуктором различных заболеваний, начиная от атеросклеротического повреждения сосудистой стенки до дефектов нервной трубки плода [3, 9, 11].

Физиологическая роль гомоцистеина (Hcy) заключается в поддержании на постоянном уровне содержания метионина, необходимого в реакциях метилирования, а также для синтеза цистеина, являющегося структурным компонентом глутатиона и источником сульфидов. Кроме этого, Hcy участвует в реакциях синтеза  $\alpha$ -кетобутирата, предшественника сукцинил КоА – интермедиата цикла Кребса [15].

Патологическое накопление Hcy развивается при генетически детерминированных дефектах ферментов фолатного цикла [12, 13], недостатке витаминов группы В и фолиевой кислоты в пищевом рационе [230, 231, 303], заболеваниях почек [11]. Предположительные механизмы повреждающего действия избытка Hcy следующие:

- активация окислительного стресса [14];
- образование свободных радикалов, вызывающих повреждение эндотелиоцитов [6], инактивацию оксида азота, модификацию различных структур организма [5, 15];
- развитие гиперкоагуляции [2].

При этом, влияние гипергомоцистеинемии на формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов практически не изучено.

Целью нашей работы явилось изучение образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при внесении аминотиолов в краткосрочную культуру клеток условно здоровых добровольцев.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования явилась венозная кровь, полученная у 15 относительно здоровых, некурящих добровольцев – мужчин, средний возраст которых составил  $35,4 \pm 4,7$  лет. Кровь забирали из локтевой вены в пробирки с добавлением антикоагулянта – гепарина Li. Затем, по 1 мл крови помещали в 3 стерильные пластиковые пробирки, добавляли в каждую из них по 1 мл культуральной среды RPMI 1640 MACSCR MCDIA (Германия). Затем, в две из них вносили растворы либо гомоцистеина (Hcy) в концентрации 50 мкмоль/л, либо гомоцистеина-тиолактона (Hcy-T) в концентрации 50 нмоль/л. В третью, (контрольную) – эквивалентный объем физиологического раствора. После 4х часов инкубации при  $37^{\circ}\text{C}$  в 4,8%  $\text{CO}_2$  определяли фенотип лейкоцитов, число лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлюориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программ CXP v. 2.2 и Kaluza™ v.1.2 (Beckman Coulter, США).

В культуральной жидкости ИФА методом исследовали молекулы адгезии ICAM-1, P-селектина с использованием тест-наборов «eBioscience» (Австрия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллисса. Результаты в таблицах представлены как среднее (M), и среднеквадратичное отклонение (SD). Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

**Результаты и обсуждение полученных данных.** Общее количество клеток и их подвидов в процессе эксперимента не изменилось. Однако наблюдался рост числа лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в образцах крови с внесенными к ним аминотиолам практически в 2 раза (табл. 1). Известно, что взаимодействие между тромбоцитами и лейкоцитами являются ключевыми звеньями патогенеза, обеспечивающие миграцию лейкоцитов в зону повреждения и развития там иммунных и репаративных процессов [1]. Образование коагрегатов обусловлено в первую очередь быстрым обратимым взаимодействием Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом 1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1) на плазмолемме лейкоцитов. [4]. Это начальное связывание усиливается взаимодействием различных других рецепторов, в зависимости от подтипа лейкоцитов, что приводит к взаимной активации и локальному выделению цитокинов, окислительному взрыву, активации фагоцитоза, образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), миграции лейкоцитов в ткани [8].

В нашем исследовании внесение высоких доз гомоцистеина увеличило число лимфоцитов, способных образовывать лимфоцитарно-тромбоцитарную розетку в 2 раза ( $p=0,022$ ). При этом гомоцистеин-тиолактон не изменил функциональную активность лимфоцитов.

Изменения в агрегационной активности моноцитов при внесении аминотиолов имели однонаправленные сдвиги – наблюдался рост числа коагрегатов, их процент в общем составе розеток, количество клеток, способных вступить в межклеточные взаимодействия. Ответа полиморфноядерных лейкоцитов на внесении аминотиолов не зафиксирован.

Таблица 1

Качественный и количественный состав лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов при внесении в образцы крови аминотиолов

Группы/Показатели	Образцы крови условно здоровых добровольцев			
	Контроль	с добавлением НСУ	с добавлением НСУ-Т	Тест Крускал-Уоллиса
Лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, абс. в 1 мкл.	99,33±28,95	170,29±60,15 $p1=0,04$	198,20±16,32 $p1=0,008$	$X_2=9,18$ $P=0,01$
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, абс. в 1 мкл.	29,1±12,1	51,7±7,83 $p=0,022$	33,2±4,88	$X_2=10,81$ $p=0,005$
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа коагрегатов	29,16±6,96	32,74±7,97	16,28±2,24 $p1=0,012$ $p2=0,01$	$X_2=11,31$ $p=0,003$
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа лимфоцитов	4,85±0,33	9,69±0,55 $p=0,02$	5,82±1,56	$X_2=14,02$ $p=0,0001$
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, абс. в 1 мкл.	2,22±0,972	12,1±6,39 $p=0,003$	14,2±5,15 $p=0,004$	$X_2=15,18$ $p=0,0001$
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа коагрегатов	2,28±0,98	6,81±1,85 $p1=0,004$	7,91±2,24 $p1=0,008$	$X_2=14,32$ $P=0,0001$
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа моноцитов	12,9±5,31	50,3±3,34 $p=0,002$	53,1±12,0 $p=0,004$	$X_2=15,63$ $p=0,0001$
Нейтрофило-тромбоцитарные коагрегаты, абс. в 1 мкл.	68±20,5	106,00±46,8	132,00±45,9	$X_2=5,69$ $p=0,058$
Нейтрофило-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа коагрегатов	67,04±7,02	60,44±7,21	75,65±2,37 $p2=0,012$	$X_2=8,47$ $p=0,014$



**Научно-практическая конференция  
«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Нейтрофило-тромбоцитарные коагрегаты, % от общего числа нейтрофилов	7,71±0,58	7,25±0,29	6,92±0,29	X <sub>2</sub> =0,67 p=0,71
---	-----------	-----------	-----------	--------------------------------

*Примечание:* p1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля, p2 – по сравнению с образцами крови с введённым гомоцистеином.

Наблюдался рост концентраций в культуральной среде ICAM-1 и p-селектина как под воздействием Hcy, так и Hcy-T практически в 4 раза (p=0,001).

Увеличение числа лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, в основном за счет моноцитарно-тромбоцитарных и лимфоцитарно-тромбоцитарных при неизменном количестве нейтрофило-тромбоцитарных розеток, вероятно, может быть обусловлено повышением готовности клеток адаптивного звена иммунной системы к элиминации модифицированных аминокислотами белковых структур организма.

**Выводы.** Внесение в краткосрочную культуру клеток периферической крови аминокислот приводит к росту лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, в основном за счет моноцитарно-тромбоцитарных и лимфоцитарно-тромбоцитарных при неизменном количестве нейтрофило-тромбоцитарных розеток, что сопровождается увеличением концентрации в культуральной среде ICAM-1 и p-селектина.

**Литература:**

1. Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 745-753.
2. Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза у никотинзависимых лиц / Е.В. Фефелова, Н.В. Исакова, П.П. Терешков [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1 (57). – С. 62–65.
3. Изменение фенотипа лимфоцитов периферической крови здоровых и больных ишемической болезнью сердца при экзогенной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Н.Н. Цыбиков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 87-92.
4. Мальцева А.Н., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. Роль лейкоцитарно тромбоцитарного взаимодействия и уровня p-селектина в генезе атеросклероза и исходах у больных с кардиоваскулярной патологией // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 104-114.
5. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н.// Иммунология. – 2015. – Т. 36., № 5. – С. 280-283.
6. Ответ иммунной системы на модификацию аминокислотами белковых структур организма / Е.В. Фефелова, С.В. Измestьев, Н.Н. Цыбиков [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 101–111. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2> (дата обращения: 25.11.2017).
7. Предикторы развития тромбозов и рестенозов коронарных стентов / Е.А. Фадеева, Е.Ф. Котовщикова, А.А. Ефремушкина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – №2. – С.64-65.
8. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С.П. Свиридова, О.В. Сомонова, Ш.Р. Кашия. [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – №5(3). – С.40-52.– <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-4>
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. Максименя [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6–9.

10. Фефелова Е.В. Изменение адгезивных свойств лейкоцитов под воздействием гипергомоцистеинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 267–269.
11. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. / C. Tinelli, A. Di Pino, E. Ficulle [et al.]. – DOI 10.3389/fnut.2019.00049 // Front. Nutr. – 2019. – Vol. 6. – P. 49. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31069230> (date of the application: 02. 10.2022).
12. Low nourishment of B-vitamins is associated with hyperhomocysteinemia and oxidative stress in newly diagnosed cardiac patients / M.I. Waly, A. Ali, A. Al-Nassri [et al.]. – DOI 10.1177/1535370215596860 // Exp. Biol.Med. – 2016. – Vol. 241. – P. 46–51. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26246496> (date of the application: 09.10.2022).
13. Methionine metabolism influences genomic architecture and gene expression through H3K4me3 peak width / Z. Dai, S.J. Mentch, X. Gao [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-018-04426-y // Nat. Commun. – 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29769529> (date of the application: 22. 10.2022).
14. 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. 10.2022).
15. Stachydrine protects eNOS uncoupling and ameliorates endothelial dysfunction induced by homocysteine / X. Xie, Z. Zhang, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s10020-018-0010-0 // Mol. Med. – 2018. – Vol. 24. – P. 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117455> (date of the application: 10. 10.2022).

УДК: 616 – 092 : 097.3

Цыбиков Н.Н.

### АУТОАНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Приведены результаты многолетних исследований по выяснению роли аутоантител к факторам свертывания крови, способных регулировать гемостатический потенциал в условиях нормы и патологии.

**Ключевые слова:** гемостаз, аутоантитела.

Tsybikov N.N.

### AUTOANTIBODIES TO BLOOD CLOTTING FACTORS

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The results of long-term studies to clarify the role of autoantibodies to blood clotting factors capable of regulating hemostatic potential in normal and pathological conditions are presented.

**Key words:** hemostasis, autoantibodies.

В 1982 нами был описан лабораторный феномен, включающий следующие принципиальные позиции:

1. Эритроциты барана, сенсibilизированные тромбином (IIa фактор) человека, дают положительную реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) в донорской плазме с достаточно высоким титром, что может свидетельствовать о наличии аутоантител к аутологичному тромбину.
2. В сыворотке, полученной путем рекальцификации из этой же плазмы, РПГА становится отрицательной, что указывает на исчезновение аутоантител при свертывании плазмы.

3. Эритроциты, sensibilized протромбином (II фактор) человека не дают положительной реакции как в плазме, так и сыворотке крови человека.
4. Аналогичные закономерности были выявлены с X и Xa факторами в РПГА: эритроциты, sensibilized Xa фактором, в цитратной плазме выявляли аутоантитела к Xa фактору, которые исчезают в сыворотке, полученные из этой же плазмы. Эритроциты, sensibilized X фактором, не выявляли аутоантител как в плазме, так и в сыворотке.
5. Такие же результаты были получены на субстратах быка, свиньи и крысы: соответствующие плазмы и сыворотки, активные и неактивные II, IIa, X и Xa факторы свертывания крови.

Была сформулирована гипотеза, согласно которой иммунная система толерантна по отношению к неактивным факторам свертывания крови (проферментам), но активируется к ферментам, способным нести аутоантигенный стимул. Эпитопами активированных факторов, по нашему представлению, являлись активные центры ферментов, экспонированными в процессе частичного протеолиза. В сыворотке аутоантитела исчезают, т.к. связываются в иммунные комплексы с неоантигенами ферментов системы свертывания крови. Более того, был постулирован чрезвычайно важный вывод – аутоантитела к активным факторам свертывания крови способны их инактивировать, т.е. являются естественными антикоагулянтами и регуляторами системы гемостаза. Иными словами: система иммунитета контролирует систему свертывания крови.

На следующем этапе ELISA методом подтверждено наличие аутоантител в плазме человека.

Наконец, логичен следующий шаг: выделить аутоантитела в чистом виде и в экспериментах *in vitro* в чистых коагуляционных тест-системах продемонстрировать их антикоагулянтные (анти-IIa и анти-Xa) свойства. Для решения этой задачи предприняты следующие шаги:

1. Из цитратной плазмы человека методом высаливания и гель-фильтрации и ионообменной хроматографии препарирована гамма-фракция.
2. Аффинной хроматографией на сефарозе 4В- Вг-циан, конъюгированной с IIa или Xa факторами из гамма-фракции выделены иммуноглобулины.
3. Идентифицированы как IgG.
4. Чистота препаратов верифицирована гель-фильтрацией, гель электрофорезом, отсутствие примесей- ингибиторов сериновых протеаз (ракетный иммуноэлектрофорез).
5. В чистой системе: фибриноген + тромбин + аутоантитела к IIa фактору доказана их антипротромбиновая активность.
6. В чистой системе: Xa фактор + протромбин + CaCl + аутоантитела к Xa фактору + фибриноген продемонстрированы антикоагулянтные свойства аутоантител, направленные против Xa фактора.

Полученные результаты были подтверждены в экспериментах с биологическими субстратами быка, свиньи и крысы.

В дальнейшем, в клинических наблюдениях и в экспериментах *in vivo* продемонстрирована диагностическая и прогностическая ценность выявленных аутоантител. Так в острый период инфаркта миокарда уровень аутоантител к тромбину и фактору Стюарта-Проуэра снижался, что свидетельствовало об их включение в иммунные комплексы с соответствующими аутоантигенами. В период реконвалесценции уровень аутоантител значительно превышал исходные данные, что отражало иммуностимулирующие эффекты IIa и Xa факторов. Последнее обстоятельство носило прогностически благоприятный исход. И наоборот, резкое снижение концентрации аутоантител в острый период заболевания (патологические роды, сепсис, механическая травма, термотравма и т.д.) свидетельствовало о тяжелом течение патологии с возможным фатальным исходом.

Аналогичная закономерность подтверждалась в экспериментах. Так первичная и вторичная альтерация в различных экспериментальных моделях (сепсис, перитонит, ДВС-

синдром, вызванный введением тканевого фактора) сопровождалась снижением, вплоть до исчезновения, уровня аутоантител к активным факторам свертывания крови, с последующим резким «подскоком» их концентрации в период реконвалесценции [4,5,6,7].

В дальнейшем в нашей лаборатории Ю.Ф. Гатиятов (2009-2012 г.) в оригинальных исследованиях установил следующие факты. Им было показано, что концентрация отдельных факторов свертывания крови в виде проферментов и ферментов изменяется в соответствии с динамикой уровня аутоантител. Выявлены аутоантитела классов IgG и IgM классов к протромбину, тромбину, VIIa, IX, IXa, X, Xa факторам, к альфа-, бета- и гамма-тромбину у здоровых и больных в острую, подострую стадии инфаркта миокарда, а также при постинфарктном кардиосклерозе.

Обнаружено, что острая стадия инфаркта миокарда характеризуется снижением уровней аутоантител против X, IX факторов, альфа- и бета-тромбина; увеличением аутоантител к VIIa фактору и гамма-тромбину.

Доказано, что часть аутоантител IgG класса, направленных к тромбину и его дериватам, содержит аутоантитела, обладающие абзимной активностью. В гамма-фракциях крови от здоровых и больных в разные стадии инфаркта миокарда и постинфарктным кардиосклерозом содержатся аутоантитела IgG класса, обладающие протеолитическими свойствами [1,2,3].

Таким образом, описанные аутоантитела можно отнести к разряду естественных антикоагулянтов, регулирующих систему свертывания крови.

#### **Литература:**

1. Аутоантитела к активированным факторам свертывания крови у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю.Ф. Гатиятов, Н.Н. Цыбиков, П.П. Терешков // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №2. – С. 181-183.
2. Аутоантитела к протромбину и тромбину у больных инфарктом миокарда / Ю.Ф. Гатиятов, Н.Н. Цыбиков, П.П. Терешков // Сибирский медицинский журнал, Иркутск. – 2012. – №5. – С. 50-52.
3. Аутоантитела к факторам свертывания крови / Ю.Ф. Гатиятов, Н.Н. Цыбиков // Сибирский медицинский журнал, Иркутск. – 2011. – №4. – С. 34-38.
4. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Проблемы клинической медицины. – 2009. – №1 (19). – С. 110-117.
5. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник, М.И. Рудник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – Т.93, №5. – С. 8.
6. Иммунный механизм регуляции гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Гематология и трансфузиология. – 1986. – Т.31, №2. – С. 23-28.
7. Тималин как модулятор иммуногенеза и гемостаза / Б.И. Кузник Г.Б. Будажабон, Н.Н. Цыбиков // Фармакология и токсикология. – 1984. – №1. – С. 67-71.

УДК 616.24-001

Чагина Е.А., Белякова С.Е., Коваленко Д.Д.

### **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНОЙ ДИФфуЗИИ В СИСТЕМЕ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ**

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России Владивосток, Россия.*

**Резюме.** Одним из патогенетических факторов развития заболеваний дыхательной системы является нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Это возможно благодаря обширной площади альвеолярно-капиллярной поверхности в лёгких, что создает оптимальные условия для поглощения кислорода и выделения углекислого газа. Переход кислорода из альвеолярного воздуха в кровь лёгочных капилляров, а углекислого газа

- в обратном направлении осуществляется путем диффузии по градиенту концентрации газов в указанных средах.

**Ключевые слова:** диффузия; диффузионная способность лёгких; альвеолярно-капиллярная мембрана.

**UDC 616.24-001**

Chagina E.A., Belyakova S.E., Kovalenko D.D.  
**PATHOLOGICAL ROLE OF ALVEOLAR-CAPILLARY DIFFUSION IN THE  
EXTERNAL RESPIRATION SYSTEM**

*FGBOU VO Pacific State Medical University. Vladivostok, Russia.*

**Abstract.** One of the pathogenetic factors in the development of diseases of the respiratory system is a violation of the diffusion of gases through the alveolar-capillary membrane. This is possible due to the total area of the alveo-capillary surface of the lungs causes, which creates optimal conditions for the absorption of oxygen and the release of carbon dioxide. The transition of oxygen from the alveolar air into the blood of the pulmonary capillaries, and carbon dioxide - in the reverse order, there is a subsequent diffusion along the gradient of the appearance of gases in a decrease in the environment.

**Key words:** diffusion; diffusion capacity of the lungs; alveolar-capillary membrane.

**Введение.** Заболевания лёгких занимают существенное место в общей структуре заболеваемости населения. При этом любой патологический процесс, возникающий в органах дыхания, может привести к нарушению альвеолярной вентиляции, диффузии или перфузии и развитию недостаточности внешнего дыхания. Все это в настоящее время обуславливает актуальность глубокого изучения органов системы внешнего дыхания в целях повышения эффективности этиотропного и патогенетического лечения и профилактики заболеваний дыхательной системы, с которыми врачу приходится сталкиваться в повседневной практике.

**Цель исследования:** изучить роль альвеолярно-капиллярной диффузии в системе дыхания.

**Задачи исследования:**

1. Раскрыть терминологию по теме исследования.
2. Определить основные причины снижения диффузионной способности лёгких.
3. Охарактеризовать процессы (этапы) диффузии в лёгких.
4. Выявить этиопатогенетические факторы, которые способствуют снижению диффузионной способности лёгких.
5. Сделать выводы.

Объект исследования: движение газов через альвеолокапиллярную мембрану

**Методы исследования:** анализ, синтез, логика.

*Терминология по теме исследования:*

*Диффузия* - неравновесный процесс перемещения вещества из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией

*Диффузионная способность лёгких* - мера способности газа переходить из альвеол через альвеолярный эпителий и капиллярный эндотелий в эритроциты

*Альвеолярно-капиллярная мембрана* — это гистологическая структура лёгких, через которую осуществляется обмен газами между газовой смесью лёгочных ацинусов и кровью лёгочных капилляров.

*Основные причины снижения диффузионной способности лёгких*

Движение газов через альвеолокапиллярную мембрану происходит посредством диффузии и зависит, согласно закону Фика, от способности мембраны к диффузии и разницы парциального давления газов с обеих сторон мембраны. Диффузионная способность лёгких отражает скорость переноса газа из альвеол в капиллярное русло лёгких в зависимости от парциального напряжения (давления) газа по обе стороны альвеолярно-капиллярной

мембраны. Площадь диффузионной мембраны аэрогематического барьера достигает 180–200 м<sup>2</sup>, а толщина 0,2–2 мкм. Объём диффундируемого газа зависит от площади диффузионной поверхности и величины лёгочного кровотока, участвующего в газообмене. При изменении физико-химических свойств мембраны увеличивается мембранное сопротивление диффузии. Чем длиннее путь газа из альвеолы до его носителя – эритроцита или плазмы, тем медленнее протекает процесс [1].

*Этапы альвеолярной диффузии газов.*

Первый этап диффузии - переход газа из альвеол в эпителиальные клетки, в которых газ находится уже в растворённом виде.

Второй этап – газ диффундирует через плазму крови, альвеолярную мембрану и цитозоль эритроцита до молекулы гемоглобина.

Большое значение в процессе диффузии имеет способность газов соединяться с гемоглобином. Наиболее высоким сродством к гемоглобину обладает угарный газ. Оксид углерода сравнительно быстро и легко связывается гемоглобином крови, поэтому при вдыхании его перенос из альвеол в лёгочные капилляры будет определяться не только его движением через альвеолярно-капиллярную мембрану, но и уровнем гемоглобина крови. Большим сродством к углекислому газу обладает восстановленный гемоглобин, чем оксигемоглобин. Поэтому диссоциация оксигемоглобина в тканях облегчает образование карбаминогемоглобина, а образование оксигемоглобина способствует выведению углекислого газа лёгкими [2].

Считается, что диффузионная способность лёгких лишь частично определяется физическими свойствами альвеолярно-капиллярной мембраны. В большей степени она зависит от количества функционирующих альвеолярно-капиллярных единиц, т.е. площади газообмена, а также объема крови (гемоглобина) в лёгочных капиллярах, связывающего оксид углерода. Диффузионная способность лёгких снижается при патологических процессах, ведущих к уменьшению общей площади газообмена и/или объема крови в капиллярном русле лёгких. При болезнях дыхательных путей, без вовлечения паренхимы лёгких, диффузионная способность лёгких, как правило, не изменяется [3].

*Ухудшение диффузии газов в лёгких можно связать со следующими факторами:*

- 1) уменьшением площади альвеолокапиллярной мембраны
- 2) утолщением альвеолокапиллярной мембраны
- 3) уменьшением трансмембранного градиента парциального давления газа
- 4) замедлением скорости реакции кислорода с гемоглобином и кислородной емкости крови, наблюдающихся при анемии, инактивации гемоглобина
- 5) уменьшением объема капиллярной крови в лёгких (при эмфиземе лёгких, пороке сердца, пневмонии и др.)
- 6) уменьшением экспозиции контакта эритроцитов с альвеолярным воздухом

*Примеры патологических состояний.*

1. Пневмонии (особенно хронически текущие диффузные интерстициальные пневмонии)
2. Острая пневмония: проникая в респираторную зону, бактерии взаимодействуют с сурфактантом и нарушают его структуру. Это ведет к снижению его способности уменьшать поверхностное натяжение в альвеолах, а также способствует развитию отека. При отеке лёгких увеличивается расстояние диффузии, что объясняет снижение диффузионной способности лёгких. При тяжелой пневмонии возможна выраженная гипоксемия, а избыточная вентиляция в связи с лихорадкой может привести даже к гипокапнии
3. Пневмокониозы
4. Профессиональное заболевание лёгких от воздействия промышленной пыли, проявляющийся хроническим диффузным пневмонитом с развитием пневмофиброза
5. Фиброзирующий альвеолит (диффузный или очаговый)

6. Характеризуется избыточным синтезом коллагена в лёгочном интерстиции, приводящим к утолщению альвеоло-капиллярных мембран;
7. Аллергический альвеолит (при поллинозах)
8. Утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны и увеличение диффузионного пути
9. Фиброзные и грануломатозные изменения в лёгких, затрудняющие диффузию кислорода и обуславливающие обычно умеренную степень гипоксемии
10. Снижение диффузии газов возникает в пожилом возрасте в связи со склеротическими изменениями паренхимы лёгких и стенок сосудов
11. Отек лёгких

Определенная часть крови, в которой не произошло газообмена, попадает в артериальное русло. Этот процесс называется сброс, или шунтирование. В лёгочной ткани шунтирование имеет место и при физиологических условиях (5-7%), но особое значение оно приобретает в патологии: глобальное поражение лёгких, врожденные пороки сердца (незаращение межпредсердной перегородки, межжелудочковой перегородки, Боталлова протока - прямые причины шунтов). Это ведет к гипоксемии, снижению оксигенации крови (цианоз), гиперкапнии, ацидозу и другим проявлениям дыхательной недостаточности [4].

По мере формирования дыхательной недостаточности первоначально развивается гипоксемия и далее гиперкапния и ацидоз с потерей буферных оснований. Сатурация гемоглобина кислородом снижается до 80% и менее (цианоз). Гипоксемия, гиперкапния и ацидоз стимулируют периферические и центральные хеморецепторы. Центральные хеморецепторы стимулируются ионами водорода спинномозговой жидкости, где также наблюдается сдвиг pH в кислую сторону. Гиперкапнический и гипоксический стимулы активируют дыхательный центр и значительно повышают уровень лёгочной и альвеолярной вентиляции [5].

**Выводы.** Диффузная способность лёгких – это один из важных компонентов дыхания, который помогает определять скорость переноса газа из альвеол в капиллярное русло лёгких. При этом диффузионная способность лёгких больше зависит от количества функционирующих единиц, чем от физических свойств альвеолярно-капиллярной мембраны. Поэтому нарушение диффузионной способности лёгких связано прежде всего с патологическими процессами. Необходима ранняя диагностика и профилактика развития патологических процессов в системе внешнего дыхания.

#### **Литература:**

1. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии / С.Б. Шустов, И.Г. Куренкова, М.А. Харитонов, К.В. Асямов // Пульмонология. – 2017. – № 27(3). – С. 410-418. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418>
2. Савушкина О.И., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких // Бюл. физ. и пат. дых. – 2016. – №59. – С. 119-123.
3. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких // Практическая пульмонология. – 2013. – №4. – С. 54-59.
4. Алмагамбетов, К. Х., Казбекова, А. Т. Биохимические аспекты воспаления легких. // Астана медициналық журналы. – 2021. – № 108(2). – С. 228-235.
5. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // Практическая пульмонология. – 2004. – №1. – С. 21-26.

УДК: 616 – 092.4 – 008: 612.751.3

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

**ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА LAG-3 В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**  
*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Выполнено исследование уровня белка LAG-3 в сыворотке крови, ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком. Выявлено увеличение уровня LAG-3 в сыворотке крови и ткани опухоли у больных с колоректальным раком. Полученные данные позволяют рассмотреть белок LAG-3 качестве мишени для иммунотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, LAG-3, иммунитет, иммунные контрольные точки.

Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.

**THE SIGNIFICANCE OF THE LAG-3 PROTEIN IN  
THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER**  
*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** We aimed of the level of LAG-3 protein in blood serum and tumor tissue in patients with colorectal cancer. The data obtained demonstrate an increase in the level of LAG-3 in blood serum and tumor tissue in patients with colorectal cancer with the control group. The obtained data allow us to consider the LAG-3 protein as a target for immunotherapy.

**Key words:** colorectal cancer, LAG-3, immunity, immune control check points

**Введение.** Наряду с хирургическим лечением и химиотерапией, значительную роль в лечении злокачественных новообразований занимает иммунотерапия [4, 5, 6]. В настоящее время ведется активное изучение механизмов ингибирования Т-клеточного иммунного ответа у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации. Установлено, что данную роль выполняют контрольные иммунные точки, которые способствуют «ускользанию» злокачественных клеток от иммунного надзора [8, 7]. Одной из таких молекул является ген активации лимфоцитов-3 (Lymphocyte-activation gene 3, LAG-3, CD223). Экспрессия LAG-3 отмечается на поверхности Т-клеток, естественных киллеров (natural killers, NK-cell) и дендритных клетках (dendritic cells, DCs). Молекула LAG-3 связывается с главным комплексом гистосовместимости-II (Major histocompatibility complex-II, МНС-II) на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), что исключает взаимодействие Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с МНС-II и приводит к подавлению активации Т-клеток [10]. Отмечено, что LAG-3 эффективно предупреждает развитие аутоиммунных реакций. Однако его уникальность и способность взаимодействовать с МНС-II используется опухолевыми клетками для «ускользания» от иммунного ответа [7]. Установлена повышенная экспрессия LAG-3 в ткани опухоли у пациентов с раком яичников, желудка, молочной железы, поджелудочной железы, у больных с меланомой [9, 11,12,14]. В исследованиях Rhyner Agocs (2021) получены данные о высокой экспрессии LAG-3 в ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком (КРР). Автор также отмечает, что высокая экспрессия вышеуказанной молекулы может быть использована как прогностический биомаркер [13]. Дальнейшее изучение роли LAG-3 в канцерогенезе при колоректальном раке (КРР) является актуальным.

Целью нашей работы явилось изучение уровня LAG-3 в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у больных с новообразованиями толстого кишечника.

**Материалы и методы.** Основную группу наблюдения составили 69 больных с опухолями толстого кишечника, проходившие лечение в Краевом онкологическом диспансере в г. Читы в период с 2019 по 2020 гг. Из них 44 пациента с колоректальным раком и 25 больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки. В контрольную группу вошли 25 пациентов поступившие в ГУЗ ККБ г.Чита для выполнения планового оперативного



вмешательства (пластика колостомы). Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [1].

Концентрацию LAG-3 в сыворотке крови и супернатанте гомогената тканей определяли методом проточной цитофлуометрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы публикуемой литературе» (SAMPL) [2, 3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных значений. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона [2]. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). Затем, при наличии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) [3]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

**Результаты исследования.** Нами установлено, что уровень LAG-3 в сыворотке крови у пациентов с раком толстой кишки превышал данный показатель группы контроля в 2,42 [1,69; 3,44] раза ( $U=273,5$ ,  $p=0,02$ ). Концентрация LAG-3 в сыворотке крови у больных с КРР выше в 2,39 [1,5; 3,29] по отношению к группе пациентов с доброкачественной опухолью толстого кишечника ( $U=266,0$ ,  $p=0,01$ ). Следует отметить, что уровень данной молекулы у пациентов контрольной группы и больных с доброкачественной опухолью толстой кишки не имел статистически значимых различий ( $U=189,0$ ,  $p=0,78$ ) (табл.1).

Таблица 1

Уровень LAG-3 у больных с новообразованиями толстого кишечника.

Концентрация LAG-3 (пг/мл)	Группы исследуемых пациентов			Тестовая статистика, df=2
	Контрольная группа, n=25	Доброкачественная опухоль, n=25	Колоректальный рак, n=44	
Сыворотка крови	15,0 [14,5; 20,8]	15,2 [15,1; 23,4]	36,3 [35,1; 49,7]	H=9,3 p=0,009
Ткань опухоли	16,8 [16,5; 20,1]	46,4 [45,6; 57,5]	86,6 [82,3; 117,7]	H=42,7 p<0,001

Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данной молекулы в ткани новообразования. Уровень LAG-3 в ткани опухоли у пациентов с раком толстой кишки был выше в 5,15 [4,09; 7,13] раза по сравнению с группой контроля ( $U=23,0$ ,  $p < 0,001$ ). Концентрация LAG-3 в ткани новообразования у больных с КРР была выше в 1,8 [1,43; 2,58] по отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстой кишки ( $p=0,008$ ). У пациентов с КРР определяли концентрацию LAG-3 в ткани регионарных лимфатических узлов, уровень которой составил 835,2 [708,5; 1082,2] пг/мл.

**Заключение.** Результаты наших исследований демонстрируют увеличение уровня LAG-3 в сыворотке крови и ткани опухоли у больных с КРР в сравнении с контрольной группой. Полученные данные могут быть использованы при назначении таргетной терапии у данной категории больных.

**Литература:**

1. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России // Клинические рекомендации. -2020.

2. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. 2020. -№1. – С.151-163. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kachestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss>.
3. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. 2013. - № 1. – С.140-150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kolichestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss>.
4. Перспективы использования нового регулятора гуморального иммунитета в онкологии / А.В. Степанов, В.Л. Цепелев, С.Л. Цепелев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. -2013. - № 1. - С.125-129.
5. Цепелев В.Л. Изучение активности синтетических бурсопептидов при иммунодефиците, вызванном циклофосамидом / В.Л. Цепелев, С.Л. Цепелев, С.И. Курупанов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2003. - № 1. - С.84-86.
6. Четверяков А.В. Активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у пациентов с опухолями толстой кишки / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Молекулярная медицина. – 2022. - №4. – С.60-64. – URL: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-10>.
7. Четверяков А.В. Иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Acta Biomedica Scientifica. -2021. - №4. – С.146-159. –URL: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.4.13> <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.4.13>.
8. Четверяков А.В. Уровень белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9 у больных колоректальным раком / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. -2022. - № 2. - С.52–58. – URL: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.02.52-58>.
9. Четверяков А.В. Уровень растворимой формы CD25 у пациентов с колоректальным раком / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Патогенез. – 2022. - №2. – С.64-69. -URL: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.02.64-69>
10. Alshogran O.Y. Understanding of international committee of medical journal editor’s authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan / O.Y. Alshogran // J Empire Res Hum Res Ethics. -2018. Vol.13(3) –P.276-284. URL: <https://doi.org/10.1177/1556264618764575>
11. Fucikova J. Immunological control of ovarian carcinoma by chemotherapy and targeted anticancer agents / J. Fucikova // Trends in Cancer. -2022. Vol. 1(2). – P.44-48. URL: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.01.010>.
12. Lang T.A. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines / T.A. Lang // Int J Nurs Stud. -2015. Vol.52(1) –P.5-9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>
13. Rhyner Agos G.R. LAG-3 Expression Predicts Outcome in Stage II Colon Cancer / G.R. Rhyner Agocs // Journal of personalized medicine. -2021. –Vol. 1(8). –P.749-755. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm11080749>.
14. Zhou C.U. Monitoring pre-and post-operative immune alterations in patients with locoregional colorectal cancer who underwent laparoscopy by single-cell mass cytometry / C.U. Zhou // Frontiers in immunology. -2022. Vol. 348(6230). – P.56-61. URL: <https://doi.org/10.3389/fimm.2022.807539>.

УДК: 616–092.4–008: 612.751.3

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА CTLA-4 И ЕГО ЛИГАНДА B7-2 У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России;  
672000 Чита, ул. Горького 39а*

**Резюме.** Изучен уровень цитотоксического Т-лимфоцитарно-ассоциированного белка-4 (CTLA-4) и его лиганда B7-2 в сыворотке крови и опухолевой ткани у больных с новообразованиями толстого кишечника. Полученные данные демонстрируют увеличение уровня CTLA-4 и его лиганда B7-2 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с раком толстой кишки.

**Ключевые слова:** иммунные контрольные точки, CTLA-4, B7-2, толстая кишка, опухоль

Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.

**Pathogenetic value of CTLA-4 protein and its ligand B7-2 in patients with colon tumor**

*Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 39a Gorky str.,  
672000, Chita, Russia*

**Abstract.** We aimed to assess the level of cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) and ligand (B7-2) in blood serum and tumor tissue and to in patients with colon tumors. The data obtained demonstrate an increase in the levels of CTLA-4 and its ligand B7.2 in the serum and tumor tissue of patients with colorectal cancer.

**Keywords:** immune control points, CTLA-4, B7.2, colon, tumor

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) является одной из локализаций, выявление которой происходит на поздних стадиях заболевания. К тому же, КРР занимает третье место в мире по смертности среди злокачественных новообразований [11]. Наряду с хирургическим лечением и химиотерапией, значительную роль в лечении злокачественных новообразований занимает иммунотерапия [4, 5].

Исследования последних лет показали, что злокачественные опухоли могут «ускользнуть» от иммунного надзора. Эта способность осуществляется через использование клетками опухоли определенных молекулярных структур, которые носят название «иммунные контрольные точки» (ИКТ, immune control points) [7]. Основной функцией ИКТ является регуляция иммунных процессов и предотвращение повреждения собственных тканей активированными клетками иммунитета [9]. На основании вышеизложенного был разработан новый вид иммунотерапевтического лечения, основанный на блокировании контрольных иммунных точек [7,6].

Цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA-4, CD152) - является одной из иммунных контрольных точек и экспрессируется преимущественно Т-клетками [12]. Лигандом к CTLA-4 является B7.2 (CD86). Взаимодействие CTLA-4 с этим лигандом является важным механизмом в иммуносупрессивном регулировании деятельности Т-клеток [10,12]. Механизм ингибирующей иммунной регуляции осуществляется, когда CTLA-4 захватывает лиганд B7.2 с поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) или опухолевой клетки и путем трансэндоцитоза переносит их внутрь Т-лимфоцита [12]. В ряде исследований, посвященных изучению эффективности применения моноклональных антител к CTLA-4, продемонстрированы объективные положительные ответы в отношении рака молочной железы, меланомы и рака почки [13,14]. Исследований, свидетельствующих об эффективном применении моноклональных антител к CTLA-4 у пациентов с КРР недостаточно.

Целью нашей работы явилось изучение уровня CTLA-4 и его лиганда B7.2 в сыворотке крови, опухолевой ткани и ткани лимфатических узлов.

**Материалы и методы.** Основную группу наблюдения составили 69 больных с опухолями толстого кишечника, проходившие лечение в Краевом онкологическом диспансере в г. Читы в период с 2019 по 2020 гг. Из них 44 пациента с колоректальным раком и 25 больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки. В контрольную группу вошли 25 пациентов госпитализированные в ГУЗ ККБ г.Чита для выполнения планового оперативного вмешательства. Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [1].

Концентрацию CTLA-4 и B7.2 в сыворотке крови и супернатанте гомогената тканей определяли методом проточной цитофлуометрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы публикуемой литературе» (SAMPL) [2, 3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных значений. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона [2]. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). Затем, при наличии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) [3]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

**Результаты исследования.** Установлено, что у пациентов с раком толстой кишки уровень CTLA-4 в сыворотке крови увеличивается в 2,77 раза в сравнении с группой контроля (U=119,0, p<0,001). Достоверных различий уровня CTLA-4 в сыворотке крови у больных КРР и пациентов с доброкачественным новообразованием толстого кишечника не обнаружено (табл. 1).

Таблица 1.

Уровень CTLA-4 у больных с новообразованиями толстого кишечника.

Концентрация CTLA-4 (пг/мл)	Группы исследуемых пациентов			Тестовая статистика, df=2
	Контрольная группа, n=25	Доброкачественная опухоль, n=25	Колоректальный рак, n=44	
Сыворотка крови	4,88 [4,38; 6,22]	10,48 [10,30; 14,50]	13,50 [13,07; 20,80]	H=34,26 p<0,001
Ткань опухоли	6,06 [6,03; 8,40]	9,42 [8,84; 11,37]	14,17 [13,72; 27,28]	H=8,82 p=0,012

Подобная динамика наблюдалась при исследовании концентрации CTLA-4 в ткани опухоли. Уровень CTLA-4 в ткани новообразования у пациентов с КРР был выше аналогичного показателя группы контроля в 2,34 раза (U=334,0, p=0,007). По отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника данный показатель у пациентов с КРР был выше в 1,5 раза (U=371,0, p=0,02) (табл.1). Полученные результаты позволяют отметить, что увеличение концентрации CTLA-4 связано с характером новообразования.

Концентрация лиганда B7.2 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышала данный показатель в группе контроля в 2,51 раза (U=302,5, p=0,002). Также установлено, что уровень

В7.2 в сыворотке крови у больных раком толстой кишки и пациентов с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника не имеет статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Уровень В7.2 у пациентов с новообразованиями толстого кишечника

Концентрация В7.2 (пг/мл)	Исследуемые группы			Тестовая статистика, df=2
	Контрольная группа, n=25	Доброкачественная опухоль, n=25	Колоректальный рак, n=44	
Сыворотка крови	33,00 [30,08;40,11]	79,00 [78,68; 97,46]	82,93 [76,70; 113,26]	H=23,08 p<0,001
Ткань опухоли	37,09 [34,11;44,34]	40,40 [43,36; 48,90]	62,31 [61,74; 79,93]	H=9,96 p=0,007

Аналогичная динамика увеличения показателей отмечена в ткани новообразования. Так, концентрация лиганда В7.2 в ткани у пациентов с КРР превышал таковую в группе контроля в 1,68 раза ( $U=319,0$ ,  $p=0,004$ ). Уровень В7.2 у больных с раком толстой кишки был выше чем у пациентов с доброкачественной опухолью толстой кишки в 1,54 раза ( $U=387,0$ ,  $p=0,04$ ) (табл.2). Концентрация лиганда В7.2 увеличивается в ткани новообразования, как и в случае с уровнем СТЛА-4 в ткани. Полученные нами данные позволяют дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования толстой кишки.

У пациентов с КРР определяли концентрацию СТЛА-4 и В7.2 в ткани регионарных лимфатических узлов. Так, уровень СТЛА-4 в ткани лимфатических узлов у пациентов с КРР составил 132,22 [117,36; 174,40] пг/мл; концентрация В7.2 – 537,35[466,76; 650,84] пг/мл.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют увеличение уровня СТЛА-4 и его лиганда В7.2 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком, а также их прямую корреляционную связь с друг другом, что позволяет предположить роль этих белков в патогенезе «ускользания» опухолевых клеток от иммунного надзора при раке толстого кишечника. На основании полученных данных разработана компьютерная программа для определения вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника [8].

#### **Литература:**

1. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России // Клинические рекомендации. -2020.
2. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. 2020. -№1. – С.151-163. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kachestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss>.
3. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. 2013. - № 1. – С.140-150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kolichestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss>.
4. Перспективы использования нового регулятора гуморального иммунитета в онкологии / А.В. Степанов, С.Л. Цепелев [и др] // Забайкальский медицинский вестник. -2013. - № 1. - С.125-129.
5. Цепелев В.Л. Изучение активности синтетических бурсопептидов при иммунодефиците, вызванном циклофосфамидом / В.Л. Цепелев, С.Л. Цепелев, С.И. Курупанов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2003. - № 1. - С.84-86.

6. Четверяков А.В. Активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у пациентов с опухолями толстой кишки / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Молекулярная медицина. – 2022. - №4. – С.60-64. – URL: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-10>.
7. Четверяков А.В. Иммуноterapia злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - №4. – С.146-159. –URL: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.4.13>
8. Четверяков А.В. Программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев, В.В. Крюкова, В.А. Мудров // ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ. - URL: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/022/613/721/2022613721-00001/document.pdf>.
9. Четверяков А.В. Уровень белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9 у больных колоректальным раком / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2022. - № 2. - С.52–58. – URL: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.02.52-58>.
10. Alshogran O.Y. Understanding of international committee of medical journal editor’s authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan / O.Y. Alshogran // J Empire Res Hum Res Ethics. -2018. – Vol. 13(3). –P. 276-284. – URL: <https://doi.org/10.1177/1556264618764575>.
11. Rawla P. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors / P. Rawla, T. Sunkara, A. Barsouk // *Prz Gastroenterol.* -2019. Vol. 14(2). –P.89-103. –URL: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>.
12. Sharma P. The future of immune checkpoint therapy / P. Sharma, J.P. Allison // *Science.* -2015. – Vol. 348(6230). – P.56-61. – URL: <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>.
13. Yin J. Identification of an at-risk subpopulation with high immune infiltration based on the peroxisome pathway and TIM3 in colorectal cancer / J. Yin // *BMC Cancer.* -2022. - Vol. 1(2). – P.44-48. - URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09085-9>.
14. Yavuz E. Prognostic Implications of Immune Infiltrates in the Breast Cancer Microenvironment: The Role of Expressions of CTLA-4, PD-1, and LAG-3 / E. Yavuz, S. Bagbudar, H. Karanlik // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* -2022. – Vol. 30(2). –P.99-107.

УДК 616.13-004.6-021 :575.174.015.3

Четыркина М.В., Марковский А.В.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Прогноз при атеросклерозе и сегодня остается неблагоприятным. В статье приведен аналитический обзор литературных источников и научных исследований, описывающих ключевые гены атерогенеза. Гены-кандидаты являются маркерами атеросклероза и дальнейшее их изучение могло бы поспособствовать ранней диагностики и эффективному лечению атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ген, полиморфизм, генетическое исследование.

Chetyrkina M.V., Markovsky A.V.

**GENETIC ASPECTS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT AT  
THE PRESENT STAGE**

*Chita State Medical Academy, Chita Russia*

**Summary.** The prognosis for atherosclerosis remains unfavorable today. The article provides an analytical review of the literature and scientific studies describing the key genes of atherogenesis.

Candidate genes are markers of atherosclerosis and their further study could contribute to early diagnosis and effective treatment of atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, gene, polymorphisms, genetic testing.

Атеросклероз относится к комплексным мультифакториальным заболеваниям, ключевую роль в патогенезе которого играют генетические факторы. Ежегодно от заболеваний, вызванных атеросклерозом, умирают миллионы людей, а возраст его дебюта становится все моложе. Современное развитие технологий позволило человечеству более подробно изучить звенья атерогенеза, опираясь на молекулярно-генетический метод исследования, выявивший множество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями.

Цель данного литературного обзора - анализ литературных источников, посвященных исследованию воздействия различных генов и их мутаций на развитие и течение атеросклероза. Производился поиск данных по следующим системам: Web of Science, Scopus, MedLine, The Cochrane Library, PubMed, которые содержат сведения о данной проблеме и дают возможность понять современные представления о роли генетического полиморфизма в патогенезе атеросклероза и его предикторах.

В настоящее время широко применяется подход ассоциативного исследования GWAS (genome-wide association studies) генетического набора человека, направленного на установление корреляции экспрессий определенного гена с каким-либо заболеванием. Благодаря этому подходу было установлено, что *PSRC1* (богатый пролином/серином) кодирует белок, который связан с уровнем липидов в сыворотке крови человека, а также, что его сверхэкспрессия снижает уровень клеточного холестерина и ингибирует образование пенистых клеток. Соответственно «поломка» данного гена неизбежно ведет к дислипидотеинозу с увеличением липопротеинов низкой плотности, с возможно дальнейшим развитием атеросклероза [1]. *SORT1* участвует в регуляторном метаболизме липидов, за счет индицирования клеточного поглощения липопротеинов низкой плотности. Основная роль *CELSR2* заключается в клеточной адгезии и стабилизации цитоскелета. С помощью GWAS определена корреляция между аллелями полиморфизма rs599839 и rs646776 присутствующих в кластере генов холестерина *CELSR2-PSRC1-SORT1* на хромосоме 1p13.3. и высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в плазме крови [2]. Один из механизмов развития атеросклероза связан с делецией *PSRC1*, которая влияет на образование триметиламин-N-оксида (ТМАО). Результаты исследования [3] показали, что дефицит *PSRC1*, обогащает бактерии, продуцирующие триметиламин и соответственно его предшественника ТМАО. У мышей с нокаутом *PSRC1*, наблюдалось повышение уровня ТМАО, а также отложение липидов в бляшках и накопление макрофагов, что в свою очередь, сопровождалось повышением уровня липопротеинов низкой плотности в плазме и нарушением транспорта холестерина в печени.

Эффероцитоз характеризуется удалением макрофагами апоптических клеток, данный процесс относится к одному из важнейших механизмов защиты от атеросклероза. Потеря эффективного эффероцитоза приводит к накоплению апоптических клеток, составляющих основную часть атеросклеротических бляшек и, следовательно, приводит к развитию атеросклероза. Ген *GATA2* кодирует мультикаталитический фактор транскрипции, который, играет важную роль в регуляции воспалительных процессов, а также является ингибитором адипогенеза и активатором сосудистых клеток. В ходе транскриптомного анализа макрофагов, извлеченных из атеросклеротических бляшек человека, было выявлено 50-кратное увеличение экспрессии *GATA2*. Сверхэкспрессия *GATA2* приводит к многим функциональным дефектам, таким как нарушение поглощение апоптических клеток, нарушение функции фаголизосом. Изменение *GATA2* приводит к нарушению работы ключевых регуляторных белков, следовательно, и к потере эффероцитарной способности, создавая основу для накопления неочищенных апоптических клеток, формирующих некротическое ядро

атеросклеротических бляшек. Также эти данные свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия *GATA2* ухудшает способность макрофагов распознавать и поглощать фагоцитарные и эффероцитарные клетки [4]. Таким образом, в совокупности, описанные выше данные указывают на связь полиморфизмов *GATA2* с признаками метаболических заболеваний при атеросклерозе.

Ген *KALRN* расположен рядом с геном *GATA2* на хромосоме 3, а его изоформа *Kalirin-9* активирует передачу сигналов *RAC1* и *PAK1*, которые учувствуют в миграции гладких мышечных клеток (ГМК) и предотвращает димеризацию индуцируемой синтазы оксида азота (*NOS2*). Так как продукция *NO* *NOS2* снижает пролиферацию ГМК и митохондриальное дыхание, то *Kalirin-9* способствует гиперплазии неоинтимы, ведущей к атеросклерозу, путем снижения продукции *NO*, что приводит к нарушению пролиферации ГМК [5].

К начальным этапам формирования атеросклероза относятся следующие механизмы - дисфункция и повреждение эндотелия сосудов, приводящие к высвобождению воспалительных цитокинов и тромбоцитарных факторов роста, миграция ГМК из медиа в интиму, агрегация и адгезия тромбоцитов на сосудистой стенке. Во всех описанных механизмах учувствует *ANRIL* - ген большой антисмысловой некодирующей РНК расположенный на хромосоме 9p21. Экспрессия гена *ANRIL* приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов, пролиферации, миграции, старению и апоптозу гладких мышечных клеток сосудов, адгезии и пролиферации моноклеарных клеток, нарушению обмена гликолипидов, повреждению ДНК и конкурирующих эндогенных РНК. *ANRIL* экспрессируется в эндотелиальных и гладких мышечных клетках сосудов, моноклеарных фагоцитах и атеросклеротических бляшках. Высокая экспрессия *ANRIL* ускоряет повреждение эндотелия через *TNF*,  $\alpha$ -*NF*, *IL6*, *IL8*, повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и мембранного белка 8, кодируемого геном *VAMP8*.

*ANRIL* подавляет экспрессию гена *CDKN2A/2B*, который играет решающую роль в регуляции клеточного цикла, апоптозе и клеточном старении. *CDKN2A* является ингибитором циклозависимых киназ 4 и 6 (*cdk4* и *cdk6*), регулирующих клеточный апоптоз. *ANRIL* посредством изменения экспрессии *CDKN2A/2B* участвует в тромбогенезе, ремоделировании или восстановлении сосудов и стабильности бляшек. Также *ANRIL* способствует адгезии и пролиферации моноклеарных клеток, тем самым инициирует развитие атеросклероза или же усугубляет его течение. В исследовании [6] было показано опосредованное участие *ANRIL* в метаболизме гликолипидов, через инициацию экспрессии генов *ADIPOR1*, *VAMP3* и *C11ORF10*. Гены *ADIPOR1* и *C11ORF10* участвуют в окислении жирных кислот и метаболизме глюкозы, а *VAMP3* опосредует метаболизм глюкозы, индуцируя транслокацию инсулинзависимого белка-переносчика глюкозы *GLUT4* к плазматической мембране, для утилизации глюкозы. Следовательно, сверхэкспрессия *ANRIL* нарушает процессы метаболизма гликолипидов, тем самым ускоряет развитие атеросклероза.

На сегодняшний день известны следующие узловые гены атеросклероза: *RNF217*, *VAMP8*, *PTAFR*, *RNF19A*, *VPRBP*, *NEDD4*, *SH3RF1*, *UBE2N*, *PJA2*, *FBXW4*, *RNF115*, *ITCH*, *SKP1*, *KLHL42*, и *UBE2H*. Но к наиболее значимым маркерам атеросклероза были отнесены *PTAFR*, *VAMP8*, *VPRBP*, *RNF217*, *KLHL42* и *NEDD4*. Ген *PTAFR* участвуя в продукции цитокинов и хемокинов, играет активную роль в прогрессировании атеросклеротических бляшек [7]. Ген *VAMP8* участвует в слиянии лизосом с аутофагосомами [8], а его белок *VAMP8* совместно с секреторными органеллами Вейбеля-Палада, содержащими фактор фон Виллебранда, является одним из маркеров дисфункции эндотелия. Подавление активности *VAMP8*, приводит к снижению эндотелиального экзоцитоза, что сопровождается снижением уровня фактора Виллебранда в плазме и уменьшением роллинга лейкоцитов в сосудах [9]. Функция гена *RNF217* еще не до конца исследована, но известно, что *RNF217* способствует апоптозу, посредством взаимодействия с *HAX1* [10]. Ген *NEDD4* регулирует большое количество мембранных белков, таких как ионные каналы и мембранные рецепторы, посредством убиквитинирования и эндоцитоза. Семейство *NEDD4* включает в себя 7 генов,



связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: *NEDD4-1*, *NEDD4L*, *ITCH*, *WWP1*, *WWP2*, *SMURF1* и *SMURF2*. Дисрегуляция или дисфункция лигазы NEDD4-1 E3 может способствовать кальцификации сосудов, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Подавление экспрессии гена *WWP2* увеличивает повреждение эндотелия и ремоделирование сосудов, индуцированное ангиотензином II. Также в процесс повреждения сосудов вовлечены гены *SMURF1* и *SMURF2* [11].

Ассоциация большого количества генов восприимчивости атеросклероза отражает огромную комплексность заболевания. В патогенезе атеросклероза участвуют многочисленные этиологические факторы, включая травматическое повреждение эндотелия, эндотелиальную дисфункцию, нарушения транспорта жиров и вытекающую из этого дислипидемию, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс и накопление свободнорадикальных соединений, а также клеточную пролиферацию и многое другое. Огромный вклад в перечисленные нарушения вносит отягощенная наследственность, а современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать новые гены-кандидаты и их полиморфизмы, связанные с атеросклерозом, что способствует более глубокому патофизиологическому пониманию развития атеросклероза. Генетические исследования необходимы для формирования новых прогностических, диагностических и терапевтических подходов в отношении атеросклероза.

#### **Литература:**

1. Guo K. et al. PSRC1 overexpression attenuates atherosclerosis progression in apoE<sup>-/-</sup> mice by modulating cholesterol transportation and inflammation // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2018. – Т. 116. – С. 69-80.
2. Arvind P. et al. CELSR2-PSRC1-SORT1 gene expression and association with coronary artery disease and plasma lipid levels in an Asian Indian cohort // *Journal of Cardiology*. – 2014. – Т. 64. – №. 5. – С. 339-346.
3. Luo T. et al. Deficiency of PSRC1 accelerates atherosclerosis by increasing TMAO production via manipulating gut microbiota and flavin monooxygenase 3 // *Gut Microbes*. – 2022. – Т. 14. – №. 1. – С. 2077602.
4. Yin C. et al. Efferocytic defects in early atherosclerosis are driven by GATA2 overexpression in macrophages // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Т. 11. – С. 594136.
5. Dang M. et al. KALRN rare and common variants and susceptibility to ischemic stroke in Chinese Han population // *Neuromolecular medicine*. – 2015. – Т. 17. – №. 3. – С. 241-250.
6. Chen L. et al. ANRIL and atherosclerosis // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2020. – Т. 45. – №. 2. – С. 240-248.
7. Lu Y. et al. The Identification of Candidate Biomarkers and Pathways in Atherosclerosis by Integrated Bioinformatics Analysis // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2021. – Т. 2021.
8. Chen Q. et al. Prefused lysosomes cluster on autophagosomes regulated by VAMP8 // *Cell death & disease*. – 2021. – Т. 12. – №. 10. – С. 1-10.
9. Zhu Q. et al. VAMP8 Mediates Endothelial Granule Exocytosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Т. 34. – №. suppl\_1. – С. A181-A181.
10. Marshe V. S. et al. Genome-wide analysis suggests the importance of vascular processes and neuroinflammation in late-life antidepressant response // *Translational psychiatry*. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 1-12.
11. Zhang Y. et al. E3 Ubiquitin ligase NEDD4 family-regulatory network in cardiovascular disease // *International Journal of Biological Sciences*. – 2020. – Т. 16. – №. 14. – С. 2727.

УДК 616.33-002.2-053.2

Щербак В.А.<sup>1</sup>, Щербак Н.М.<sup>1</sup>, Пыхалова Л.Б.<sup>2</sup>

## ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ ЖЕЛЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ У ДЕТЕЙ

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия<sup>1</sup>, Чита, Россия*

*ГУЗ Детский клинический медицинский центр<sup>2</sup>, Чита, Россия*

**Резюме.** В патогенезе хронических гастродуоденитов у детей основным звеном является нарушение соотношения факторов агрессии и защиты. При этом желчь в настоящее время относится к факторам агрессии. Обследован 41 ребенок в возрасте 11-16 лет. Выявлено усиление липопероксидации желчи при хронических гастродуоденитах по сравнению с пациентами с функциональными расстройствами желудка. Обсуждается возможный защитный механизм избыточной липопероксидации желчи на бактерию *Helicobacter pylori*, препятствующий развитию инфекции.

**Ключевые слова:** желчь, перекисное окисление липидов, дети, гастродуоденит, *Helicobacter pylori*.

Shcherbak V.A.<sup>1</sup>, Shcherbak N.M.<sup>1</sup>, Pykhalova L.B.<sup>2</sup>

## LIPOPEROXIDATION OF BILE IN CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

*Chita State Medical Academy<sup>1</sup>, Chita, Russia*

*Children's Clinical Medical Center<sup>2</sup>, Chita, Russia*

**Summary.** In the pathogenesis of chronic gastroduodenitis in children, the main link is the violation of the ratio of factors of aggression and defense. At the same time, bile is currently classified as a factor of aggression. 41 children aged 11-16 years were examined. An increase in bile lipid peroxidation was revealed in chronic gastroduodenitis compared with patients with functional disorders of the stomach. A possible protective mechanism of excessive bile lipid peroxidation against the bacterium *Helicobacter pylori*, which prevents the development of infection, is discussed.

**Key words:** bile, lipid peroxidation, children, gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*.

**Введение.** Хронический гастродуоденит (ХГД) является весьма актуальной проблемой в связи с широким распространением данной патологии среди детей и подростков и не до конца решенными вопросами патогенеза заболевания [1, 2]. Ведущим звеном патогенеза является нарушение соотношения между факторами агрессии и защиты. К первым относятся повышенная кислотность и протеолитическая активность желудочного сока. Ко вторым - клеточная регенерация, состояние местного кровотока, интенсивность муцинообразования. Инфекция *Helicobacter pylori* способствует гиперацидности, вот почему также рассматривается как фактор агрессии [3, 9]. Многие авторы находят различные иммунные нарушения при ХГД [10, 11, 12]. Однако, имеются лишь единичные работы, посвященные роли антиоксидантных свойств слизистой оболочки желудка в развитии ХГ [4, 6]. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) желчи остаются не исследованными. При этом желчь, попадающая в желудок за счёт дуодено-гастрального рефлюкса, ранее рассматривалась как дополнительный фактор агрессии.

**Целью работы** явилось выяснение роли нарушений процессов ПОЛ желчи в механизмах развития педиатрического ХГД.

**Материалы и методы.** Обследован 41 ребенок с ХГД и функциональными изменениями желудка. Дети были в возрасте 11-16 лет. Мальчиков было 19, девочек – 22. Всем детям проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия. У 20 выявлен эритематозный ХГД, у 12 – эрозивный ХГД. По этическим соображениям мы не могли подвергать дуоденальному зондированию здоровых детей, вот почему в качестве контроля обследованы дети с функциональной патологией. У 9 детей не обнаружены изменения на слизистой оболочке

**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

желудка и двенадцатиперстной кишки, им установлены функциональные нарушения, и они обследованы в качестве контрольной группы.

Желчь получена во время дуоденального зондирования, в качестве стимулятора использована сернистая магнезия. В порциях А, В и С определены показатели ПОЛ. Липиды экстрагировали изопропанолом, центрифугировали при 1000g и исследовали супернатант.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 25.0 (StatSoftInc., США). Вариационные ряды тестировались на нормальность распределения при помощи методов асимметрии и эксцесса. Количественные результаты исследования описывались с использованием медианы с перцентильным отклонением [25-75] (Me и 25-75 перцентиль). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты.** В клинике преобладал болевой синдром, при этом боли натощак предъявляли 37,8% детей, после приема пищи – 54,1%. Диспепсические расстройства зарегистрированы у 45 больных (60,8%). Астеновегетативный синдром выявлен у 70,3% пациентов. Наследственная отягощенность по ХГД была у 58% детей.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов желчи детей, больных хроническим гастродуоденитом ( $M \pm m$ )

Порция желчи	Контроль (n=9)	Эритематозный ХГ (n=20)	Эрозивный ХГ (n=12)
ТБК-активные продукты (мкмоль/мл желчи)			
А	9,42 [8,16; 10,56]	19,45 [16,01; 23,15] *	26,25 [25,36; 30,02] *
В	19,28 [15,42; 22, 16]	40,23 [35,55; 42,70] *	46,92 [44,18; 47,95] *
С	8,45 [7,12; 10,78]	10,18 [9,06; 11,42]	17,58 [16,32; 20,10] *
Вещества с изолированными двойными связями ( $E_{220}$ /мл желчи)			
А	0,178 [0,123; 0,242]	0,248 [0,229; 0,278]	0,385 [0,376; 0,452] *
В	0,339 [0,319; 0,420]	0,468 [0,406; 0,502]	0,417 [0,381; 0,485] *
С	0,212 [0,209; 0,245]	0,339 [0,303; 0,412] *	0,292 [0,245; 0,362] *
Диеновые конъюгаты ( $E_{232}$ /мл желчи)			
А	0,342 [0,327; 0,498]	0,581 [0,508; 0,652] *	1,392 [1,076; 1,537] **
В	0,628 [0,598; 0,729]	0,969 [0,906; 1,056] *	1,725 [1,509; 1,896] **
С	0,348 [0,309; 0,456]	0,299 [0,202; 0,369]	0,685 [0,520; 0,780] **
Кетодиены и сопряженные триены ( $E_{278}$ /мл желчи)			
А	0,236 [0,221; 0,256]	0,356 [0,321; 0,453]	0,532 [0,504; 0,602] **
В	0,482 [0,434; 0,563]	0,608 [0,508; 0,693] *	0,972 [0,896; 1,023] **
С	0,215 [0,183; 0,256]	0,456 [0,426; 0,502] *	0,388 [0,301; 0,423] **
$E_{232}/E_{220}$			
А	1,56 [1,48; 1,89]	2,51 [2,20; 2,78] *	2,78 [2,51; 3,26] *
В	1,79 [1,52; 2,09]	2,39 [2,04; 2,89] *	4,39 [4,08; 5,02] **
С	1,71 [1,34; 2,02]	2,11 [1,93; 2,45] *	2,26 [2,14; 2,59] *
$E_{278}/E_{220}$			
А	1,18 [1,01; 1,56]	1,64 [1,12; 1,86] *	1,40 [1,11; 1,78]
В	1,25 [1,04; 1,56]	1,73 [1,24; 2,02] *	1,29 [1,02; 1,56]
С	1,13 [0,98; 1,23]	1,50 [1,12; 1,78] *	1,34 [1,09; 1,86]

*Примечания:* \* значимость различий по сравнению с контролем;  $p < 0,05$ ;

#значимость различий по сравнению с эритематозным ХГ;  $p < 0,05$

Установлено (таблица 1), что самая высокая концентрация продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, выявлена в пузырьной порции желчи (В). При этом у больных эрозивным ХГД она была выше, чем в контроле в 2,9 раза, а эритематозным – в 2,2 раза. Вещества с изолированными двойными связями являются субстратами для реакций ПОЛ и самостоятельное значение их не велико. Однако анализ их концентрации важен в

совокупности с диеновыми конъюгатами (ДК), кетодиенами (КД) и сопряжёнными триенами (СТ). Концентрация ДК у больных эрозивным ХГД в пузырьной порции желчи увеличена по сравнению с контролем в 2,6 раза, а по отношению к больным с эритематозным ХГ на 48%. Уровень КД и СТ выше при обеих формах ХГД, но особенно при эрозивной в порции В (в 2,1 раза по сравнению с контролем). Отношение первичных (E<sub>232</sub>), и вторичных (E<sub>278</sub>) продуктов ПОЛ к субстратам для этих реакций (E<sub>220</sub>) особенно увеличено значительно для диеновых конъюгатов во всех порциях желчи и при обеих формах ХГД. Коэффициент E<sub>278</sub>/E<sub>220</sub> был менее показательным, что свидетельствует о более важной роли диеновых конъюгатов по сравнению с кетодиенами и сопряженными триенами в патогенезе изменений желчи у больных гастродуоденитами.

**Обсуждение.** В развитии ХГД процессы избыточной липопероксидации играют важную роль. Дуодено-гастральный рефлюкс является одним из механизмов повреждения слизистой оболочки желудка. В наших более ранних работах мы расценивали выявленные изменения процессов ПОЛ в пузырьной порции желчи причинным фактором развития эрозивных ХГД, одним из факторов агрессии [5, 7]. В последние годы получены новые данные о том, что у больных с дуодено-гастральным рефлюксом, частота гастритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, меньше, чем без него [8, 14, 15]. Авторы объясняют этот феномен бактерицидным действием желчных кислот. Так, например, в недавнем исследовании на 804 детях школьного возраста, выявлено, что среди всех больных частота хеликобактерного гастрита составила 22,3%. Желчный рефлюкс наблюдался у 192 (23,9%) детей. Только у 27 (14,1%) из 192 пациентов была положительная реакция на *Helicobacter pylori* (p=0,002). В другом исследовании этих авторов, проведенном в этой же клинике до 2000-х годов, частота хеликобактерного гастрита была установлена на уровне 40%, но после 2000 года этот показатель снизился до 22,3% [13]. Авторы объясняют данный феномен более частым развитием желчного рефлюкса, вызванного широким применением продуктов промышленной переработки вместо домашнего приготовления пищи.

**Заключение.** Таким образом, липопероксидация усилена при хронических гастродуоденитах у детей. Однако, ранее существовавшие представления о том, что желчь является только фактором агрессии, в настоящее время пересмотрены. Желчные кислоты, обладая антибактериальным действием, препятствуют размножению *Helicobacter pylori*. Однако, данные механизмы нуждаются в дополнительном изучении.

#### **Литература:**

1. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В. [и др.] Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей // Материалы XXIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. М.: ИД «Медпрактика-М». - 2022. – С. 178-191. ISBN 978-5-98803-452-0.
2. Вшивков В.А., Поливанова Т.В. Уровень цитокинов крови у детей школьного возраста с эрозивным гастритом // Российский педиатрический журнал. - 2021. Т.24, №4. – С. 248-249.
3. 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.
4. Щербак В.А. Процессы перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. // Российский педиатрический журнал. - 2006. - №1.- С. 18-21.
5. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии // Забайкальский медицинский вестник. - 2012. - №2. – С.128-137.
6. Щербак В.А., Цапп А.В. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей // Вопросы детской диетологии. - 2014. – Т.12, №4. – С.15-20.
7. Щербак В.А., Щербак Н.М. Новые данные об этиологии и патогенезе хронических гастродуоденитов у детей //Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - №3. – С.148-155.

8. Agin M., Kayar Y. The Effect of Primary Duodenogastric Bile Reflux on the Presence and Density of Helicobacter pylori and on Gastritis in Childhood // *Medicina (Kaunas)*. - 2019 Dec 5. - Vol. 55(12):775. doi: 10.3390/medicina55120775.
9. Hsieh H., Yang H.B., Sheu B.S., Yang Y.J. Atrophic gastritis in Helicobacter pylori-infected children. // *Helicobacter*. - 2022 Jun;27(3):e12885. doi: 10.1111/hel.12885.
10. Meliș L.E., Mărginean C.O., Sășăran M.O. [et al]. Innate Immune Responses in Pediatric Patients with Gastritis-A Trademark of Infection or Chronic Inflammation? // *Children (Basel)*. - 2022 Jan 18;9(2):121. doi: 10.3390/children9020121.
11. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2005. - Vol.3, №1. – P. 1559.
12. Stepanov A.V., Stepanov E.A. Thrombolysis and leukocytes // In: 25th Biennial International Congress on Thrombosis. Book of Abstracts. - 2018. – P.227.
13. Taşçı E.K., Karakoyun M., Sezak M. [et al]. Does bile reflux reduce Helicobacter pylori gastritis? // *Turk J Pediatr*. - 2022;64(1) – P. 122-126. doi: 10.24953/turkjped.2020.2839.
14. Wauters L., Ceulemans M., Lambaerts M. [et al]. Association between duodenal bile salts and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. // *Gut*. – 2021. - Nov;70(11). – P. 2208-2210. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323598.
15. Zhuo X.H., Sun J.C., Zhong W.J., Lu Y. Negative correlations between bile reflux gastritis and Helicobacter pylori infection // *Scand J Gastroenterol*. – 2022. - Jul 15. – P. 1-5. doi: 10.1080/00365521.2022.2094721.

**УДК: 616-092.4**

Юрчук К.С., Фефелова Е.В., Нольфин Н.А., Котенко А.В.

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ  
ОСТРОГО ТРОМБОТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА  
КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Исследовались закономерности между количественными параметрами биообразцов крови пациентов после острого тромботического состояния и развитием повторного тромбоза, которое позволило выделить главные компоненты, характеризующие состояние системы гемостаза изолировано и во взаимодействии с системой нейтрофильно-моноцитарного звена. Определены прогностические критерии острого тромботического состояния, разработана методика проверки достоверности прогностических критериев острого тромботического состояния и исследована их достоверность. На основе проведенных исследований был разработан метод прогнозирования риска развития раннего тромбоза после реконструктивных операций на коронарных артериях с использованием анализа концентрации нейтрофильных ловушек (ВНЛ).

**Ключевые слова:** нейтрофильные ловушки, коагулограмма, иммунотромбоз, прогностические критерии.

Yurchuk K.S., Fefelova E.V., Nolfin N.A., Kotenko A.V.

**DESIGN OF A MODEL FOR PREDICTION OF THE ACUTE THROMBOTIC STATUS  
USING THE ANALYSIS OF THE CONCENTRATION OF NEUTROPHIL TRAPS**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Regularities between the quantitative parameters of blood biosamples of patients after an acute thrombotic status with the process of recurrent thrombosis were studied, which let to identify the main components characterizing the state of the hemostasis system in isolation and in interaction with the neutrophil-monocytic link system. Prognostic criteria for an acute thrombotic state were

determined, there was developed a method for checking the reliability of prognostic criteria for an acute thrombotic state, and their reliability was investigated. This method was developed to predict the risk of early thrombosis after reconstructive operations on the coronary arteries using the analysis of the concentration of neutrophil traps.

**Keywords:** neutrophil traps, coagulation profile, immunothrombosis, prognostic criteria

**Введение.** ВОЗ ведет учет государств с естественной убылью населения, в число которых входит РФ. Данная негативная динамика вызвана комплексом причин, одной из которых является высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным в большинстве случаев в основе летальности лежит тромбоз сосуда. Данная статистика демонстрирует необходимость в проведении исследований по поиску новых способов прогнозирования возможных осложнений, в том числе тромбоза стента.

**Цель исследования.** Поиск количественной зависимости процессов свертывания крови от концентрации ВНЛ, а также динамического соотношения субпопуляций моноцитов, которые также способны образовывать ловушки.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось между показателями врожденного иммунитета и показателями свертываемости в крови пациентов, перенесших инфаркт миокарда (первичный и повторный). Всего было обследовано 139 человек, 70 из которых поступили в стационар с первичным острым коронарным синдромом (ОКС) и 69 с повторным ОКС (инфаркт миокарда). Возрастная группа состояла из людей 45-65 лет. Оценка характера изменений параметров коагулограммы проведена по стандартным параметрам: ПВ, МНО, ТВ, АЧТВ, уровень фибриногена. Статистическая обработка и построение графиков производилось, с использованием программного продукта “RStudio”.

Для выявления скрытых взаимосвязей между анализируемыми признаками был использован метод главных компонент, который учитывал прямые и обратные корреляционные связи между ними, формируя главные компоненты, выстраивая их в определенной последовательности. Каждый из них учитывает наибольшую долю взаимодействующих иммунологических показателей, извлекаемых из общего массива данных по сравнению с последующим [1]. В состав *1 компоненты* вошли следующие переменные: рост, плотность и размер сгустка, протромбиновое время. Совокупность показателей, включенных в *1 компоненту*, обобщает процессы образования тромбов. Процесс образования нейтрофильных ловушек у больных с повторными тромбозами объясняет *2 компонента*. В ее состав вошли: уровень фибриногена, число нейтрофильных ловушек, фракция натуральных киллеров CD56+16+, процентное содержание эозинофилов, моноцитов и нейтрофилов. [2-4]. В состав *третьей компоненты* вошли: Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), абсолютные показатели несегментированных и сегментированных нейтрофилов, СРБ. Такая совокупность переменных может трактоваться, как нарушение реакций гемостаза, обусловленные ВНЛ. [5-6].

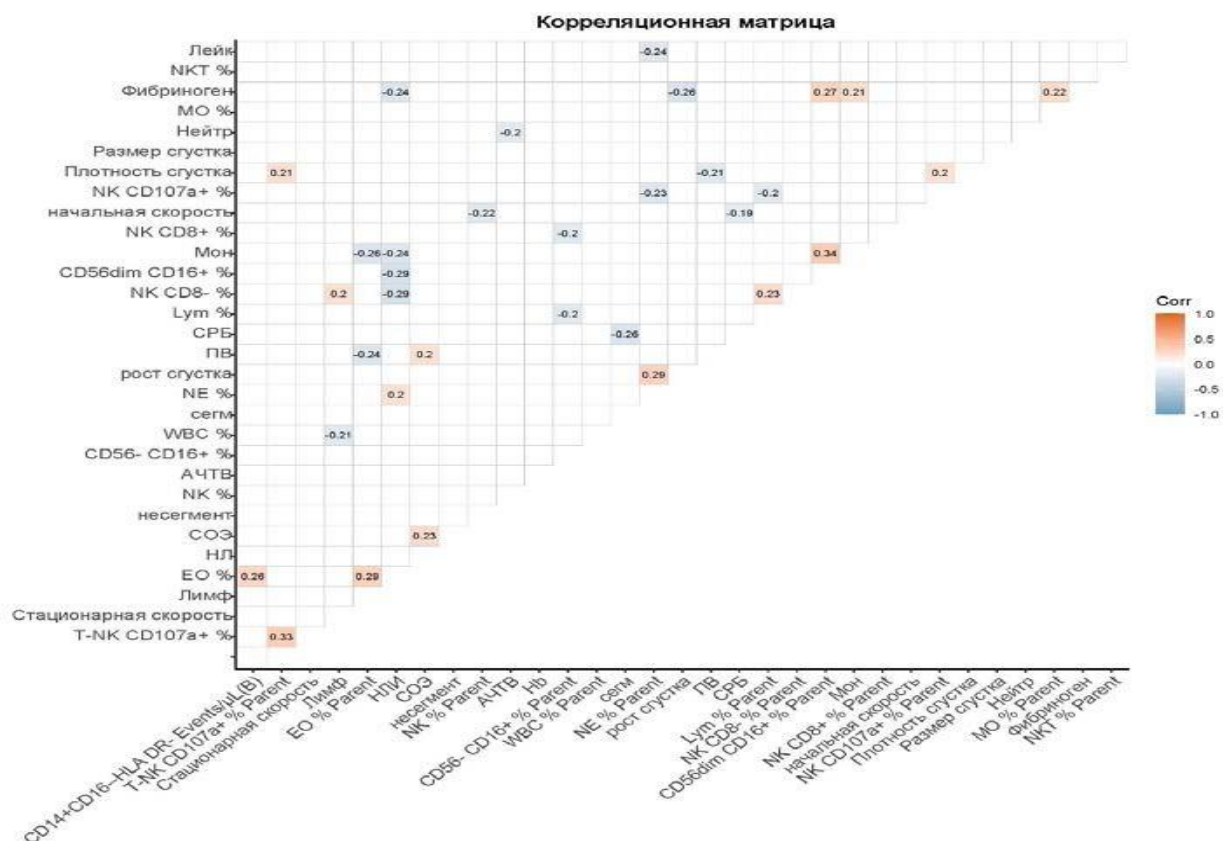
Для определения прогностических критериев острого тромботического состояния было произведено сравнение переменных, входящих в 3 главные компоненты, между группой людей, перенесших ОКС и группой с повторным тромбозом. Для определения достоверности использовался непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни, с критическим уровнем меньше 0,05.

**Полученные результаты.** Результат проведенного анализа выявил, что у пациентов с повторным тромбозом в периферической крови достоверно увеличивается содержание нейтрофильных ловушек ( $p=0.01$ ), фибриногена ( $p < 0.001$ ), числа эозинофилов ( $p < 0.001$ ), нейтрофилов ( $p < 0.001$ ), увеличением фракции натуральных киллеров CD56dim CD16- %, из чего можно сделать вывод о подтверждении гипотезы взаимосвязи иммунной системы и гемостатических реакций организма.

Также, у пациентов с тромбозом происходит активная воспалительная реакция, обоснованная увеличением содержания с реактивного белка (СРБ), ростом числа моноцитов. [7-8].

**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

Подтверждение значимости различий проводилось с помощью методики Пирсона, с критическим уровнем значимости менее 5% ( $p \leq 0.05$ ). Использование корреляционного анализа было необходимо для нахождения взаимосвязей между переменными, а многофакторного анализа – для объединения показателей со схожим влиянием в одну переменную и для уменьшения их числа. (Рисунок 1.)



**Рис. 1.** Корреляционная матрица повторного острого тромботического состояния.

По результатам корреляционного анализа можно сказать, что у пациентов с повторным острым тромботическим состоянием при возрастании процентного содержания нейтрофилов и эозинофилов в крови, происходило увеличение ВНЛ и снижение количества иммунных клеток, отвечающих за врожденный иммунитет, а именно процентное содержание моноцитов и процентное содержание фракций натуральных киллеров, (CD56dim CD16+%; NK CD8-) (Таблица 1).

Таблица 1

**Описательная статистика**

	Группа	N	Среднее	Медиана	SD	SE	p
НЛИ	ОКС	70	3,64	3,57	1,11	0,13	0.014
	ПТ	69	3,89	3,85	0,74	0,09	
Фибриноген	ОКС	70	2,31	2,35	0,31	0,04	< .001
	ПТ	69	2,90	2,87	0,70	0,08	
АЧТВ	ОКС	70	33,92	34,10	4,16	0,50	0.036
	ПТ	69	35,75	35,80	6,23	0,75	
СРБ	ОКС	70	17,91	17,37	5,08	0,61	< .001
	ПТ	69	28,75	29,65	6,53	0,79	
ЕО % Parent	ОКС	70	<b>2</b>	<b>2</b>	0,00	2.07e-4	< .001
	ПТ	69	<b>8</b>	<b>8</b>	0,06	0,01	

**Научно-практическая конференция**  
**«Актуальные проблемы патофизиологии»**

NE % Parent	ОКС	70	<b>14</b>	<b>16</b>	0,05	0,01	< .001
	ПТ	69	<b>37</b>	<b>36</b>	0,15	0,02	
Размер	ОКС	70	1007,82	941,00	378,44	45,23	0.557
	ПТ	69	1050,55	1019,64	440,95	53,08	
Плотность	ОКС	70	21101,33	20664,59	7655,25	914,98	0.965
CD56dim	ОКС	70	<b>2</b>	<b>2</b>	0,00	4.18e-4	< .001
	ПТ	69	<b>4</b>	<b>4</b>	0,00	3.05e-4	

Для прогнозирования риска развития раннего тромбоза после реконструктивных операций на коронарных артериях с использованием анализа количества ВНЛ была создана математическая модель с помощью биномиальной логистической регрессии, методом Enter, с пошаговым подбором переменных. Этими переменными стали: уровень фибриногена, процентное содержание нейтрофилов и число нейтрофильных ловушек.

$$y = B0 + B1 \times \text{Фибриноген} + B2 \times \text{NE\%} + B3 \times \text{НИ} \text{ (формула 1)}$$

Где  $y$  – коэффициент множественной линейной регрессии;

$B0$  – константа;

$B1$  – регрессионный компонент фибриногена;

$B2$  – регрессионный компонент нейтрофилов;

$B3$  – регрессионный компонент нейтрофильных ловушек.

Далее, полученный коэффициент применялся для определения вероятности  $P$  возникновения тромбоза в формуле (2) логит-преобразования. Это было необходимо для того, чтобы придать линейной регрессии бинарное значение.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}} \text{ (формула 2)}$$

Где  $P$  — вероятность того, что произойдет интересующее событие

$e$  — основание натуральных логарифмов 2,71...;

$y$  — стандартное уравнение регрессии.

Для проверки процента данных, объясняющих модель использовался «R-квадрат Нэйджелкерка». По полученным данным  $R^2 = 0.83$ , это значит, что 83% всех данных объясняются данной моделью, с вероятностью ошибки 0.1%. Данное значение позволяет предположить высокую прогностическую способность.

**Заключение.** За последние годы было проведено множество исследований, изменивших взгляд на участие нейтрофилов в динамических реакциях иммунной системы. [4, 9].

Образование внеклеточной ВНЛ – один из механизмов гибели защитной клетки, заложенный на генетическом уровне: данный процесс включает в себя грубые морфологические изменения в ядре клетки, связанные с деспирализацией хромосом, разрушением ядерных структур и высвобождением содержимого лизосомальных мембран в окружающее внеклеточное пространство. [9].

Образование ВНЛ реализует функцию врожденной иммунологической защиты живого организма, при этом неконтролируемое образование ловушек способно провоцировать воспалительные и аутоиммунные реакции с участием реакций гемостаза, косвенно определяя развитие повторного инфаркта миокарда.

Результатом проведенной нами работы можно считать создание высоко чувствительной и высоко специфичной модели прогнозирования риска развития раннего тромбоза после реконструктивных операций на коронарных артериях с использованием анализа количества ВНЛ, процентного содержания нейтрофилов и уровня фибриногена.

**Литература:**

1. Гланц. С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика, 1998. – 459 с.



2. Antoniak S. The coagulation system in host defense // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2018. – № 2(3). – P.549–57. – DOI. 10.1002/rth2.12109
3. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – 13(1). – P.34–45. –DOI. 10.1038/nri3345.
4. Neutrophil extracellular traps / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.] // *Science.* – 2004. – № 303(5663). P. 1532–5. –DOI. 10.1126/science.1092385.
5. Factor XII contact activation / C. Naudin, E. Burillo, S. Blankenberg [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2017. – № 43(8). – P. 814–26.– DOI. 10.1055/s-0036- 1598003.
6. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. // *Ann Intensive Care.* – 2017. – №7(1). – P. 1–14 .– DOI. 10.1186/s13613-017-0339-5.
7. Histidine-rich glycoprotein binds DNA and RNA and attenuates their capacity to activate the intrinsic coagulation pathway / T.T. Vu, B.A. Leslie Stafford [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2016. – № 115(1). – P. 89–98. –DOI. 10.1160/TH15-04-033.
8. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps / D.F. Noubouossie, M.F. Whelihan, Y.-B. Yu [et al.] // *Blood.* – 2017. – № 129(8). – P.1021–9. – DOI.10.1182/blood-2016-06-722298.
9. Воробьева Н. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты/ Н.В. Воробьева // *Вестник московского университета* – 2020. - Том: 75, Номер 4. С. 210-22.

**УДК: 611.018.1:616.379-008.64**

LI Guang wei, LIN Yan, WANG Jun, XIAO Wei, LI Bo, ZHANG Ningning

**ROLE OF CALCIUM SENSING RECEPTORS IN PROLIFERATION AND MIGRATION OF RENAL ARTERY SMOOTH MUSCLE CELLS UNDER INSULIN RESISTANCE**

*Department of Pathophysiology, Qiqihar Medical University, Qiqihar, China*

**Abstract.** Aim To investigate the role and mechanism of calcium-sensing receptor (CaSR) in the proliferation and migration of renal artery smooth muscle cells (RAMSCs) under insulin resistance. Methods RAMSCs in the logarithmic growth stage were randomly divided into control, pure model, model + GdCl<sub>3</sub> (CaSR agonist), model + NPS2143 (CaSR inhibitor) group. RASMC was identified by  $\alpha$  smooth muscle actin immunohistochemical staining. The expressions of CaSR PCNA and MMP-2 were detected by Western blot. The cell proliferation cycle was detected by flow cytometry. The ability of cell migration was measured by transwell assay. The content of MMP-2 protein was detected by ELISA. The change of intracellular calcium concentration was detected by laser confocal scanning microscopy. Results Compared with control group, in model group the protein expression of CaSR increased, the cell proliferation index and PCNA were enhanced, the protein levels of MMP-2 and the number of migrated cells increased, and intracellular calcium concentration was elevated. GdCl<sub>3</sub> and NPS2143 upregulated and down-regulated the above effects caused by insulin resistance respectively. Conclusions The CaSR activated by insulin resistance can promote proliferation and migration of rat RAMSCs, in which intracellular calcium ion play an important role.

**Key words:** calcium sensing receptor; renal artery smooth muscle cell; high glucose; high insulin; proliferation; migration

УДК: 577.1:618.19-006.4

Liu L.K., Li J.C., Zhu W.B., Gao X.L., Yue L.L.\*

**DNA METHYLATION MEDIATED EDNRB GENE SILENCING PROMOTES THE  
MALIGNANT PROGRESS OF LUMINAL BREAST CANCER**

*Qiqihar Medical University, Qiqihar, China*

**Abstract.** Luminal breast cancer accounts for more than 60% of all breast cancer patients. It is often ignored by researchers due to the good prognosis. However, in clinical practice, some patients with Luminal breast cancer have metastasis which becomes a difficult problem for breast cancer treatment. Therefore, it is still an urgent problem for basic medicine to find effective therapeutic targets. The DNA methylation is a very attractive epigenetic target for cancer therapy because of its effect on gene expression regulation. In this study, we found that *EDNRB* gene was hypermethylated in breast cancer using Illumina Human Methylation 450K BeadChip. Cellular level verification found that, compared with MCF 10A cells, *EDNRB* gene was hypermethylated and low-expressed in Luminal breast cancer cell lines MCF-7, ZR-75-1 and BT-474, especially in high metastatic ZR-75-1 cells. Treatment with 5-Aza-CR can restore the expression of *EDNRB* in ZR-75-1 cells. To study the biological function of *EDNRB* in Luminal breast cancer, ZR-75-1 cell line overexpressed *EDNRB* gene was constructed. Functional research found that *EDNRB* overexpression significantly inhibited the growth of ZR-75-1 cells and arrested the cell cycle in G1 phase. Mechanically, this is related to the p53-p21-cyclin D1/CDK4-PCNA signal pathway. Our finding lays a foundation for further exploring the molecular mechanism of DNA methylation regulating *EDNRB* expression. It also provides a basis for clinical treatment of Luminal breast cancer.

**Key words:** breast cancer, highly metastatic luminal type, *EDNRB*, DNA methylation, G1-phase arrest

УДК: 616.12:616.379-008.64

Wang Jun

**EFFECTS OF KELCH-LIKE ECH-ASSOCIATED PROTEIN 1/NUCLEAR/NUCLEAR  
FACTOR 2 ON MYOCARDIAL APOPTOSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

*Qiqihar Medical University, Heilongjiang, China*

**Abstract.** To observe the effect of Keap1-Nrf2-IN on myocardial apoptosis in type 2 diabetes mellitus and its mechanism. A large number of studies have shown that diabetic cardiomyopathy is related to down-regulation of autophagy and up-regulation of apoptosis, but the specific mechanism of interaction between the two is still unclear. At the global level, Mst1 gene knockout mice were treated with Keap1-Nrf2-IN as a interfering factor to regulate the interaction between autophagy and apoptosis. At the cellular level, we mainly transfected H9C2 rat myocardial cell lines with GFP-stk4 lentivirus overexpression and used Keap1-Nrf2-IN as a interfering factor to observe the interaction between autophagy and apoptosis at high glucose level. Method Mice with wild-type, Mst1 gene knockout were stimulated with streptozotocin to induce experimental diabetes. In addition, H9C2 rat cardiomyocytes were cultured to simulate diabetes in high glucose environment to study its pathogenesis. TUNEL staining to detect cell apoptosis rate, transmission electron microscope to observe the number of myocardial tissue autophagosome, Masson staining to observe the myocardial tissue fibrosis, detection of mice serum high density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and blood lipid changes, dynamic monitoring the change of body weight and blood glucose in mice, confocal laser then observe the changes of immunofluorescence, flow cytometry instrument to detect cell apoptosis rate. The changes of mitochondrial membrane potential in cardiomyocytes were detected by JC-1 staining and the expression of autophagy, apoptosis-related proteins. Mst1, Nrf2 and P62 proteins were detected by Western blot. Results In diabetic group, cell morphology was irregular, apoptotic bodies were observed, and apoptosis rate increased significantly. The myocardial fibrosis was significantly enhanced in the diabetic group. Compared with wild type, Bcl-2 protein expression

was up-regulated and Bax protein expression was down-regulated, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). Conclusion Keap1-Nrf2-in significantly reduced the apoptosis of type 2 diabetic cardiomyocytes, and thus reduced the occurrence and development of diabetic cardiomyopathy, the mechanism may be related to the reversal of apoptosis related factors Bcl-2 and Bax protein expression.

**Key words:** Keap1-Nrf2-IN, apoptosis, Mst1

**УДК:** 611.018.1:616.13-004.6

ZHAO Yu, LIN Yan, LI Guangwei, JIA Weiwei, REN Shan, XIAO Wei

**DIFLUOROMETHYLORNITHINE REDUCES ATHEROSCLEROSIS BY REGULATING PHENOTYPIC TRANSFORMATION OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS**

*Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang Province, China*

**Abstract.** Objective To investigate the effect of Difluoromethylornithine (DFMO) on the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells (VSMC) induced by platelet-derived factor PDGF-BB and its effect on atherosclerosis. Methods C57 mice as control group, ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into 3 groups: model group, experimental group and positive group, 10 rats in each group. The mice in control group and model group were treated with 0.9% NaCl by gavage; the experimental group was given DFMO 10 mg/kg/d by gavage for 8 weeks, positive group were treated with Atorvastatin 5 mg/kg/d by gavage for 8 weeks. All mice were fed with high-fat diet (HFD, containing 63.6% basal feed, 20% sucrose, 15% lard, 1.2% cholesterol, 0.2% sodium cholate) for 16 weeks to induce atherosclerosis. MOVAs cells were divided into control group, model group and experimental group. The model group was treated with 40 ng/ml PDGF-BB for 24h to induce phenotypic transformation. The experimental group was treated with 1 mmol/L DFMO 4 h before the addition of 40 ng/ml PDGF-BB. The protein expression levels of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) and osteopontin (OPN) were measured by Western blot and immunofluorescence. Collagen level was detected with a kit. Cell migration and proliferation were detected by scratch and EDU, respectively. Mouse aortic roots were stained with HE and oil Red O. Results In animal experiments, DFMO treatment group could reduce lipid deposition and plaque formation in the aortic root of mice. Cell experiments: PDGF-BB induced increased expression of OPN protein and decreased expression of  $\alpha$ -SMA protein in vascular smooth muscle cells, which was reversed by DFMO treatment, and DFMO inhibited PDGF-BB-induced cell migration and proliferation, and inhibited PDGF-BB-induced increase in collagen secretion. The above indexes of the experimental group were compared with the model group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion DFMO had a protective effect on atherosclerosis, and its mechanism was related to the inhibition of transformation of vascular smooth muscle cells from contractile phenotype to synthetic phenotype.

**Key words:** Difluoromethylornithine, atherosclerosis, smooth muscle cells, phenotypic transformation.

**УДК 61**

Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П.

**СОДЕРЖАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ У ДЕТЕЙ В НЕКОТОРЫЕ КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ СТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

Изучалось абсолютное количество и относительное содержание тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов у здоровых детей в 3-й и 4-й критические периоды становления иммунной системы. Показано, что максимальное число тромбоцитарно-нейтрофильных

коагрегатов наблюдалось у детей в возрасте от 6 до 8 лет. При этом абсолютное количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов в этот период было минимальным. При исследовании процентного содержания общих тромбоцитарно-лейкоцитарных коагрегатов, тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов установлено их увеличение в возрасте от 2 до 6 лет, тогда как содержание тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов снижалось.

**Ключевые слова:** тромбоцитарно-лейкоцитарные коагрегаты; здоровые дети; критические периоды.

Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Vitkovsky Yu.A., Tereshkov P.P.

**The content of platelet-leukocyte coaggregates in children in some difficult periods of the formation of the immune system.**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** We studied the absolute number and relative content of platelet-leukocyte complexes in healthy children in the 3rd and 4th critical periods of the formation of the immune system. It was shown that the maximum number of platelet-neutrophil coaggregates was observed in children aged 6 to 8 years. At the same time, the absolute number of platelet-lymphocyte coaggregates during this period was minimal. In the study of the percentage of total platelet-leukocyte coaggregates, platelet-neutrophil and platelet-monocyte coaggregates, their increase was found at the age of 2 to 6 years, while the content of platelet-lymphocyte coaggregates decreased.

**Key words:** platelet-leukocyte coaggregates; healthy children; critical periods.

**Введение.** Особый интерес ученых вызывает изучение межклеточных адгезивных контактов. В результате таких клеточных контактов формируется межклеточная кооперация во время иммунного ответа и обеспечивается связь иммунитета с другими защитными системами. Ярким примером такого типа взаимодействия служит лейкоцитарно-тромбоцитарная адгезия. [3,4]. Однако подобный тип взаимодействия в общей циркуляции крови у здоровых детей разных возрастов малоизучен.

Известно, что в детском возрасте в процессе созревания иммунная система претерпевает ряд значительных изменений, касающиеся как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Выделяют критические периоды в процессе окончательного формирования иммунного статуса ребенка [7]. В эти моменты наблюдаются значительные сдвиги в содержании лейкоцитов, функциональной активности форменных элементов, концентрации иммуноглобулинов, а также формируется предрасположенность к развитию хронических и иммуннокомплексных заболеваний.

Созревание иммунной системы у детей – это сложный, неравномерный и длительный процесс. Особенностью первых двух критических периодов (в возрасте 28 дней и 3-6 месяцев) является наличие пассивного иммунитета у ребенка к различным инфекциям за счет иммуноглобулинов матери. При этом наблюдается незрелость местной иммунной системы, которая проявляется в снижении миграционной активности лейкоцитов, уменьшенной активностью системы комплемента, а также наличия ингибирующих факторов, спонтанно выделяемых лимфоцитами [9]. Гуморальный иммунитет ребенка первым достигает функциональной зрелости и формируется к 2-3 годам, а окончательное созревание клеточного иммунитета наблюдается лишь к 4-6 годам. Процесс развития местного иммунитета протекает до 10 лет и более [5]. Поэтому особый интерес с позиции межклеточной кооперации для нас представляют именно третий и четвертый критические периоды становления иммунитета ребенка, которые приходятся на возрастной период от 2х до 6-ти лет. Известно, что в кровотоке тромбоциты способны вступать в адгезивное взаимодействие практически со всеми видами лейкоцитов. Такой тип взаимодействия отражает функциональное состояние, как самих кровяных пластинок, так и клеток иммунной системы [6]. Возможно, что именно

степень тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии способна отражать уровень зрелости клеток иммунной системы у детей.

Нашими учеными с помощью метода, предложенного Витковским Ю.А., исследовано взаимодействие тромбоцитов и лимфоцитов в общем клеточном пуле [2]. Однако взаимодействие нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов с кровяными пластинками у здоровых детей в критические периоды становления иммунитета остается малоизученным, а некоторые аспекты не изучены вовсе.

**Цель.** Исследовать абсолютное количество и относительное содержание общих тромбоцитарно-лейкоцитарных, тромбоцитарно-нейтрофильных, тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-лимфоцитарных коагратов в периферической крови здоровых детей в 3-м и 4-м критических периодах становления иммунитета.

**Методы исследования.** Цельную кровь 60 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 2х лет (данный возраст соответствует 3-му критическому периоду), от 2х до 6 лет и от 6 до 8 лет (данный возраст соответствует 4-му критическому периоду) забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА. Выявление тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов проводили общепринятым способом с помощью моноклональных антител (МкАт), конъюгированных с различными флуорохромами [8]. Проводили определение коагратов тромбоцитов в общем пуле лейкоцитов (Platelet leukocyte Coaggregates, PLC). Далее содержание лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов изучали среди нейтрофилов (Platelet Neutrophils Coaggregates, PNeuC) моноцитов (Platelet Monocyte Coaggregates, PMonC) и лимфоцитов (Platelet Lymphocyte Coaggregates, PLymC)

Статистическая обработка. Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая негауссово распределение, количественные признаки представлены в виде медианы и 95 % доверительного интервала: Me [95 % доверительный интервал (ДИ)]. Для сравнения всех 6 исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела–Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0

**Полученные результаты.** Выявлено, что с увеличением возраста ребенка абсолютное количество PLC не изменялось. Обращает на себя внимание, что число PNeuC имело волнообразный характер и оказалось максимальным в 4-й исследуемой группе (дети от 6 до 8 лет), что превышало в 3,2 раза аналогичный показатель у детей в 3-й исследуемой группе (от 2-х до 6 лет) ( $U=99,0$ ;  $p=0,007$ ) (рис. 1). Абсолютное количество PMonC не изменялось.

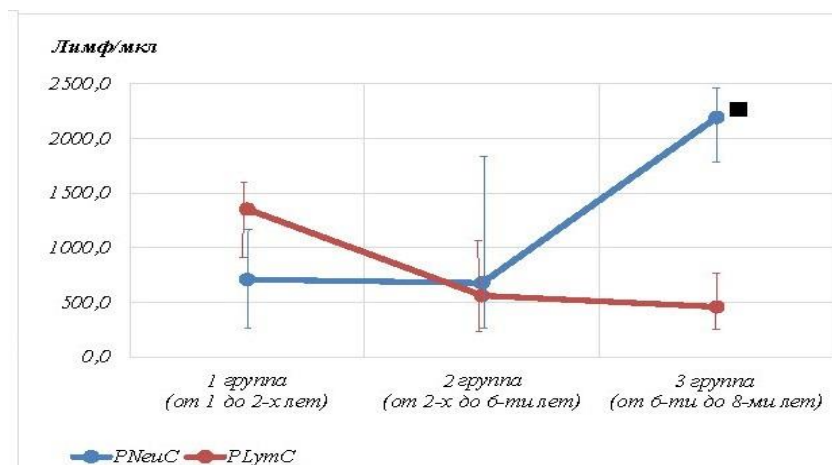


Рис. 1. Абсолютное количество PNeuC и PLymC у детей.

Примечание: ■ – значимые различия ( $p < 0,01$ ) рассматриваемой группы в сравнении с 3-ей группой.

В то же время количество PLyмC с возрастом уменьшалось. Максимальное число PLyмC наблюдалось у детей от 1 года до 2 лет, а затем снижалось в 2,4 раза у детей во 2й исследуемой группе (от 2-х до 6 лет) ( $U=105,0$ ;  $p=0,004$ ) (рис. 1). Ранее нами выявлено, что между возрастом детей и показателями PLyмC обнаружена заметная обратная корреляционная связь [1].

Процент PLC у детей в 3й исследуемой группе (от 6 до 8 лет) оказался выше в 1,4 раза в сравнении с группой детей от 1-2 лет ( $U=49,0$ ;  $p=0,001$ ) (табл. 1). Содержание коагрегатов тромбоцитов с различными видами лейкоцитов относительно конкретной популяции также имело свои особенности. Так, процентное содержание PMonC с возрастом возрастало. У детей от 6 до 8 лет содержание PMonC увеличивалось в 1,9 раза по сравнению с детьми 1-2 лет ( $U=53,0$ ;  $p=0,001$ ) (табл. 1). В тоже время процент PNeuC оставался неизменным во всех возрастных группах. Относительное содержание PLyмC постепенно снижалось с возрастом, достигая минимальных значений у детей от 2 до 6 лет. Так у детей от 2 до 6 лет, процент PLyмC был ниже в 2,7 раза по сравнению с детьми от года до 2 лет ( $U=97,0$ ;  $p=0,002$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Относительное содержание PLC относительно конкретной популяции клеток, %

Исследуемые субпопуляции	1-я группа (дети от 1 до 2 лет)	2-я группа (дети от 2 до 6 лет)	3-я группа (дети от 6 до 8 лет)	Сравниваемые группы	Статистическая значимость для сравниваемых групп
	$n = 20$	$n = 22$	$n = 18$		
PLC*	15,72 (11,8-17,19)	9,41 (6,53-26,39)	21,95 (18,87-28,76)	1-я группа/ 3-я группа	$U=49,0$ $p = 0,001$
PMonC*	24,58 (21,68-30,02)	34,65 (27,43-38,37)	45,86 (38,61-46,25)	1-я группа/ 3-я группа	$U=53,0$ $p=0,001$
PLyмC*	14,88 (10,14-15,76)	5,61 (5,06-9,63)	6,62 (6,24-11,6)	1-я группа/ 2-я группа	$U=97,0$ $p = 0,002$

*Примечание:* \* – значимые различия по H-критерию Краскела–Уоллиса.

**Выводы.** Максимальное число PNeuC наблюдалось у детей в возрасте от 6 до 8 лет. Абсолютное количество PMonC не изменялось. При этом, абсолютное количество PLyмC в возрасте от 2 до 6 лет снижалось. При исследовании процентного содержания PLC, PNeuC и PMonC установлено, что их процент повышался у детей в возрасте от 2 до 6 лет, тогда как относительное содержание PLyмC снижалось.

#### Литература:

1. Содержание коагрегатов тромбоцитов с  $\alpha\beta$ -,  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами и их некоторыми минорными субпопуляциями в крови у здоровых детей/ Е.Н. Богомягкова, А.В. Солпов, Ю.А. Витковский, П.П. Терешков // Иммунология. – 2022; 43 (1): – С.78–88. – DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-78-88>.
2. Феномен лимфоцитарно–тромбоцитарного розеткообразования / Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. // Иммунология. 1999; (4): – С. 35 – 37.
3. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии/ Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. // Медицинская иммунология 2006; 8 (5-6): – С. 745-753.
4. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно– тромбоцитарные взаимодействия /Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. // Вестник гематологии. – 2006; 2 (2): – С. 42 – 55.
5. Кузник Б.И, Максимова О.Г. Общая гематология. Гематология детского возраста. Учебное пособие. Ростов н/ Д. Феникс 2007. 573.

6. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelet enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb Haemost.* 2006; 95 (5): 815-21.
7. Состояние иммунной системы в различные возрастные периоды / Супрун Е. Н. // Аллергология и иммунология в педиатрии – 2013, 4 (35) ): – С. 31-36.
8. Finsterbusch M., Schrottmaier W.C., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets.* 2018; 29(7): 677-685.
9. Шашель В. А. Основы формирования здоровья детей. Издательство Феникс. 2015. 328.

**УДК: 616-004.6**

Чагина Е.А., Бурая В.Ю.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ РАЗВИТИЯ  
АТЕРОСКЛЕРОЗА**

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»  
Владивосток, Россия*

**Резюме.** В статье рассматривается проблема атеросклероза - наиболее распространенного заболевания в наши дни. Он характеризуется аккумуляцией липидов, воспалительными процессами и разрастанием соединительной ткани в артериях, что в итоге приводит к обтурации просвета кровеносного сосуда, а также к ишемическому нарушению соответствующих органов, например, острый миокардит, инсульты и т.д. Цель настоящей работы - обзор и систематизация основных патофизиологических факторов риска появления атеросклероза, так как их понимание позволит улучшать этиотропные и патогенетические стратегии лечения пациентов с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; дислипидемия; гипертензия.

Chagina E.A., Buraya V.Y.

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF INITIATION  
OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT**

*FGBOU VO Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Abstract.** The article describes the problem of atherosclerosis - the most common disease nowadays. It is characterized by the accumulation of lipids, inflammatory processes and the proliferation of connective tissue in the arteries, which eventually leads to obturation of the lumen of the blood vessel, as well as to ischemic disruption of the relevant organs, for example, acute myocarditis, strokes, etc. The purpose of this work is to review and systematize the main pathophysiological risk factors for atherosclerosis, as their understanding will improve etiotropic and pathogenetic strategies for the treatment of patients with this disease.

**Key words:** atherosclerosis; cardiovascular diseases; risk factors; dyslipidemia; hypertension.

**Введение.** Ежегодно более 17 млн. человек умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ). В начале XXI века лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (около 60%), обусловленная атеросклеротическим поражением сосудов. По данным Минздрава Российской Федерации - показатель смертности от ССЗ составляет 57%, характеризуя атеросклероз как ключевой фактор смертности и инвалидизации населения.

**Цель исследования:** изучить механизмы инициации развития атеросклероза.

**Задачи исследования:**

1. Раскрыть терминологию по теме исследования.
2. Охарактеризовать немодифицируемые факторы риска развития атеросклероза.
3. Охарактеризовать модифицируемые факторы риска развития атеросклероза.
4. Обозначить влияние факторов риска инициации развития атеросклероза на организм человека.
5. Сделать выводы.

**Объект исследования:** этиопатогенетические механизмы образования атеросклеротической бляшки

**Методы исследования:** анализ, синтез, логика.

**Атеросклероз (АС)** – хроническое воспалительное заболевание артерий мышечно-эластического (артерии сердца, головного мозга) и эластического (аорта) типа, которое возникает в связи с нарушением белкового и липидного обмена, и характеризуется аутоиммунным ответом на повреждение артериальной стенки. Заболевание характеризуется волнообразным течением с фазами прогрессирования, стабилизации и даже обратного развития заболевания [2].

Развитие атеросклероза, естественный процесс, который начинается уже примерно с 10-15 лет. С возрастом он может замедляться, а может ускоряться. Сам по себе атеросклероз, особенно на начальной стадии, может не проявляться никак. А появление симптомов говорит, как правило, о необратимости процесса. Иногда первым клиническим проявлением атеросклероза является инсульт или внезапная смерть. По этой причине устранение факторов риска, способствующих развитию АС, необходимо для профилактики возникновения болезней сердечно-сосудистой системы.

Фактор риска – это индивидуальные особенности, которые влияют на вероятность формирования заболевания у конкретного человека.

Обычно выделяют модифицированные (изменяемые) и немодифицированные (неизменяемые) факторы риска (табл. 1).

К **модифицируемым** факторам риска АС относятся:

- артериальная гипертензия
- дислипидемия
- курение
- воздействие окружающей среды
- гиподинамия
- стресс
- ожирение

Модифицируемыми факторами риска можно управлять с помощью профилактических и лечебных мероприятий. Значимыми такими факторами являются гипертензия, курение и гиперхолестеринемия. Доказано, что табакокурение увеличивает риск возникновения ССЗ в 1,6 раза, гипертензия – в 3 раза, повышенный уровень холестерина в плазме крови – в 4 раза, а их сочетание - в 16 раз. Клинические исследования показывают, что модуляция факторов риска на 30-40% предотвращает развитие заболеваний системы кровообращения.

**Немодифицируемыми** факторами риска АС являются:

- индивидуальный анамнез
- семейный анамнез
- возраст
- пол

Влияние немодифицируемых факторов исключить невозможно, но их необходимо учитывать для выделения групп с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.



Факторы риска атеросклероза [1]

Возраст	Мужчины > 40 лет, Женщины > 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества сигарет
Артериальная гипертензия	АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	Ia, Ib и III типы дислипидемии (ДЛП)
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, или индекс массы тела $\geq$ 30 кг/м
Хроническое заболевание почек	ХПН со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 мл/мин.) или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек

**Артериальная гипертензия (АГ)** относится к одному из самых важных факторов риска развития заболеваний системы кровообращения. Патологическое значение высокого артериального давления заключается в повреждающем действии на эндотелий сосудов, в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса, приводя к повышению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками. АГ обуславливает дисфункцию эндотелия, и сопровождается увеличением местной выработки вазоконстрикторных факторов (эндотелиин, ангиотензин II и др.), а также уменьшением синтеза простаглицина, брадикинина и оксида азота.

Табакокурение способствует повышению артериального давления, увеличению пульса и частоты сердечных сокращений, ускорению отложения холестерина (ХС) в стенке артерий. Как следствие на 15% уменьшает содержание кислорода в крови и увеличивает потребность миокарда в кислороде, что усиливает нагрузку на сердечную мышцу. Повреждение эндотелия сосудов обусловлено тем, что никотин, монооксид углерода и другие токсичные вещества табачного дыма вызывают отек эндотелия, утолщение и даже полное его разрушение. Как следствие спазм и сужение сосудов. Это запускает процесс хронического асептического воспаления в сосудистой стенке, ускоряя появление системного атеросклероза. Кроме того, курение оказывает обратимое протромботическое влияние, повышая уровень фибриногена в крови и адгезию тромбоцитов, приводит к снижению уровня ЛПВП и повышению тонуса сосудистой стенки.

**Дислипидемия** характеризуют высокая концентрация ЛПНП (липопротеины низкой плотности), снижение концентрации ЛПВП (липопротеины высокой плотности), повышение уровня триглицеридов. ЛПНП обеспечивают потребности организма в холестерине, а ЛПВП предупреждают его избыточное накопление. Уровень ЛПНП от 25 до 50 мг/дл является оптимальным для связывания со специфическими рецепторами. Этот уровень ЛПНП

значительно ниже нормального для взрослого человека и соответствует величинам, наблюдаемым у новорожденных и вегетарианцев. ЛПНП холестерин, оседая на внутренней стенке артерий, образует атеросклеротические бляшки. ЛПВП холестерин имеет высокую плотность и служит для борьбы с АС: он забирает из клеток и стенок артерий ЛПНП холестерин и отводит его для утилизации в печень. Высокий уровень триглицеридов (ТГ) оказывает влияние на свертывающую систему крови, активирует фактор VII и коррелирует с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена [3]. При повышении уровня ТГ - риск развития ИБС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин.

Имеются данные о роли **загрязнения атмосферного воздуха** как фактора риска для здоровья и наличии причинно-следственной связи между взвешенными частицами и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. Твердые мелкодисперсные частицы представляет собой сложную смесь микроскопических твердых частиц и капель жидкости в атмосфере, различающихся как по размеру, так и по составу. При вдыхании мелкодисперсных частиц происходит их отложение в бронхах и альвеолах, что вызывает местное и системное воспаление, а также окислительный стресс, который является одним из важнейших механизмов, способствующих формированию атеросклероза.

**Гиподинамия** часто сопровождается развитием ожирения, нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензии, снижению скорости метаболических процессов. При **нерациональном питании** в гепатоцитах может накапливаться избыточное количество ХС и по принципу отрицательной обратной связи в клетке снижается синтез специфических ЛПНП-рецепторов и, соответственно, уменьшается захват и поглощение гепатоцитами атерогенных ЛПНП. Чаще всего развитие сердечно-сосудистых заболеваний наблюдаются у больных с абдоминальным типом ожирения.

Повышенный уровень **гомоцистеина** также является фактором развития атеросклероза. Эта аминокислота повреждает клетки эндотелия, способствует повышению в крови уровня холестерина, усиливает свертываемость крови и ускоряет рост уже имеющихся атеросклеротических бляшек. Нормальный уровень гомоцистеина – 10 мкмоль/л и ниже. Повышение более 20 мкмоль/л приводит к увеличению смертности от ССЗ в 4 раза.

**Выводы:** несмотря на многообразие работ по изучению атеросклероза, авторами изолированно рассматриваются компоненты патогенеза и роли факторов риска. Для этиопатологического лечения необходимо учитывать как модифицируемые так и немодифицируемые факторы риска развития атеросклероза.

#### **Литература:**

1. Диагностика и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. V пересмотр / разработ. Комитет экспертов РКО, НОА и РосОКР. – М., 2012. – 29 с.
2. Кисляк, О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом / О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Н.Н. Чиркова // Клин. геронтология. – 2008. – Т.14, №3. – С. 3-11.
3. Климов, А.Н. Холестерин в патогенезе атеросклероза: роль «плохого» и «хорошего» холестерина / А.Н. Климов // Мед. акад. журн. – 2007. – Т.7, №1. – С. 4-11.
4. Чаулин А.М., Сергеев А.К., Григорьева Ю.В. Роль загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами в патогенезе атеросклероза. Журнал «Современные проблемы науки и образования» - 2021. No 4.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Абидуева А.Т., Подгорная К.И., Балдано О.Б., Барлукова Л.И., Болотова А.Б., Волошенко А.А., Кибалина И.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	3
Алиева Э.Г., Матвеева Е.Г., Машталь В.В. АУТОРЕАКТИВНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	5
Бабинский В.В. ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ Т-ХЕЛПЕРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУНОГО ТИРЕОИДИТА.....	9
Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И., Четыркина М.В., Исаенко А. А., Пинюгин С.Э., Володин С.С. ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ СМЕСИ НА АКТИВНОСТЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗА НА ОСНОВАНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ.....	12
Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И. РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕВМАТОЛОГИИ.....	17
Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Емельянов А.С., Витковский Ю.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ CASNA1G И CASNA1N НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	21
Бородин Е.А., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А. ПОИСК ЛИГАНДОВ К TRPM8 МЕТОДАМИ ЖЕСТКОГО И ГИБКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА.....	26
Бородин П.Е., Штарберг М.А., Бородин Е.А., Перельман Ю. М. СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ COVID-19.....	29
Бубеев С.Ч., Санжимитапова Ц.В., Ульзутуева Ц.Э., Дедюхин И.И., Дашибалбарова А.А. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКОГО И АТОПИЧЕСКОГО ХЕЙЛИТА.....	32
Бурдиенко Т.О. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: РОЛЬ МОНОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ АГРЕГАТОВ В ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЮ, ВОСПАЛЕНИЕ И ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19.....	36
Виткина Т.И., Лобова Т.Г. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	39
Власова А.Н., Витковский Ю.А. РОЛЬ А-ДЕФЕНЗИНОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ.....	41
Гайдукова Т.В., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А. МЕХАНИЗМЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРИ COVID-19.....	44
Галашина Е.А., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю. ЗНАЧЕНИЕ КОСТНЫХ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ И ПОЗДНИХ СТАДИЙ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	48

Глущенко И.А. НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ.....	51
Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	55
Джафарова Г.Р., Корякина В.В., Микулич Е.Д., Конух А.С., Рабольт М.А., Медведева Д.А., Федорова С.С., Хандуев Х.М. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	59
Доманова Е.Т., Зобнин В.В. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА....	62
Доржиев Э.Ю., Пинюгин С.Э. СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ-2, В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	66
Дубровина М.С. РОЛЬ КИНУРЕНИНА И ЕГО НЕЙРОАКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ.....	71
Дутова С.В. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ОКИСЛЕННОЙ И ВОССТАНОВЛЕННОЙ ФОРМ ЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19).....	74
Егорова Е.В., Измestьев С.В., Шовдра О.Л., Юдина Н.А., Краденов А.В. АУТОАНТИТЕЛА К БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ.....	78
Зайцева Е.Д., Дутова С.В. СОДЕРЖАНИЕ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И ЭРИТРОПОЭТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	80
Иванова Е.Г., Потемина, Т.Е., Шевченко Е.А. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТИНИУМ. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕКОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ.....	83
Игнатъева А.В., Цыбиков Н.Н., Соктоева Н.С., Сибира О.Ф. ГЕМОСТАЗ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С COVID-19.....	87
Измestьев С.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. НЕКОТОРЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	89
Коновалова А.А., Цепелев В.Л. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ В ПЕРИОД ШОКА.....	92
Куспаналиева Д.С., Маслова М.В., Спесивцева Н.Н. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	95
Лужникова Т.О., Цыбиков Н.Н. ПРИЗНАКИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ SARS-COV-2.....	98

Маниковская Т.М. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
Марковский А.В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КАРИЕСА ЗУБОВ.....	105
Марковская А.И., Потапова Н.Л. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕРАПИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА.....	106
Нагиева Л.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРИ COVID-19.....	110
Недид С.Н., Штарберг М.А., Бородин Е.А. ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПИДЫ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В КРОВИ И СТЕНКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИВЕРСИОННОМ КОЛИТЕ У КРЫС. ВЛИЯНИЕ ОЛЬБЛЕПИХОВОГО МАСЛА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА.....	112
Нечукин Г.Р., Хрипченко А.Д., Лидохова О.В. РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИМИКРИИ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.....	116
Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомоллова И.К. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСА SARS-COV-2 В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	119
Перегоедова Д.В., Емельянов С.В. ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ЭКСПРЕССИЕЙ БЕЛКА КЛОТО, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.....	121
Першин В.А., Батомункуева С.З., Писаревский Ю.Л., Найданова И.С., Таскина Е.С. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ БРУКСИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	125
Петренко М.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В КРОВИ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	129
Самбилов А.Е., Самбилова К.З., Хабитуев Ц.В., Мукуфа А.С., Рекунова В.М., Пальшин А.Д., Кибалина И.В. ПАТОГЕНЕЗ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	132
Сенотрусова Д.А., Умникова В.В. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	135
Степанов Е.А. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА В ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ НА МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	138
Степанова С.Г., Смольникова А.А., Кибалина И.В., Муравьева А.В., Цыбикова Д.В. РОЛЬ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	142

Ступин Ю.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	144
Терехов А.Д., Халепо О.В. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖНЫХ ПОКРОВАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ГЕМОРАГИЧЕСКОМУ ТИПУ.....	148
Фефелов А.А., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЛИФТИНГА В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА.....	152
Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ (IN VITRO).....	157
Цыбиков Н.Н. АУТОАНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ.....	161
Чагина Е.А., Белякова С.Е., Коваленко Д.Д. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНОЙ ДИФФУЗИИ В СИСТЕМЕ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ.....	163
Четверяков А.В., Цепелев В.Л. ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА LAG-3 В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....	167
Четверяков А.В., Цепелев В.Л. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА СТЛА-4 И ЕГО ЛИГАНДА В7-2 У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА.....	170
Четыркина М.В., Марковский А.В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	173
Щербак В.А., Щербак Н.М., Пыхалова Л.Б. ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ ЖЕЛЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ У ДЕТЕЙ.....	177
Юрчук К.С., Фефелова Е.В., Нольфин Н.А., Котенко А.В. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ТРОМБОТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК.....	180
LI Guang wei, LIN Yan, WANG Jun, XIAO Wei, LI Bo, ZHANG NINGNING ROLE OF CALCIUM SENSING RECEPTORS IN PROLIFERATION AND MIGRATION OF RENAL ARTERY SMOOTH MUSCLE CELLS UNDER INSULIN RESISTANCE.....	184
Liu L.K., Li J.C., Zhu W.B., Gao X.L., Yue L.L. DNA METHYLATION MEDIATED EDNRB GENE SILENCING PROMOTES THE MALIGNANT PROGRESS OF LUMINAL BREAST CANCER.....	185
Wang Jun EFFECTS OF KELCH-LIKE ECH-ASSOCIATED PROTEIN 1/NUCLEAR/NUCLEAR FACTOR 2 ON MYOCARDIAL APOPTOSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	185
ZHAO Yu, LIN Yan, LI Guangwei, JIA Weiwei, REN Shan, XIAO Wei DIFLUOROMETHYLNORNITHINE REDUCES ATHEROSCLEROSIS BY REGULATING PHENOTYPIC TRANSFORMATION OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS.....	186
Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П. СОДЕРЖАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ У ДЕТЕЙ В НЕКОТОРЫЕ КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ СТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	187

Чагина Е.А., Бурая В.Ю.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ РАЗВИТИЯ

АТЕРОСКЛЕРОЗА.....190