

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Министерство Здравоохранения Забайкальского края
Забайкальское общество анестезиологов-реаниматологов



Министерство
Здравоохранения
Забайкальского края

**III научно-практическая конференция
с международным участием:
«Актуальные проблемы патофизиологии
и лабораторной диагностики»**

29-30 ноября 2023 г.

УДК 616-092(063)

ББК 52

Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием: «Актуальные проблемы патофизиологии и лабораторной диагностики», 29-30 ноября 2023 года, г. Чита [Электронный ресурс]: сборник научных статей.

Под общей ред. Н.В. Ларёвой; Читинская государственная медицинская академия.- Электрон. текстовые дан. - Чита: РИЦ ЧГМА, 2023.

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:

Зайцев Дмитрий Николаевич – ректор ФГБОУ ВО ЧГМА, доктор медицинских наук

Немакина Оксана Владимировна – Министр здравоохранения Забайкальского края

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

Шапвалов Константин Геннадьевич – проректор по ДПО и РРЗ, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии МЗ Забайкальского края, председатель Совета ЗОАР, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор

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

Фефелова Елена Викторовна – профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, доктор медицинских наук, доцент

Дагбаева Соёлма Дамдиновна – главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике МЗ Забайкальского края

Лукьянов Сергей Анатольевич – к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по пульмонологии МЗ Забайкальского края, главный врач ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница»

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

Гайдукова Тамара Владимировна – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА

Емельянов Руслан Сергеевич – ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА

Ответственный за выпуск:

Фефелова Елена Викторовна – профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук

ISBN 978-5-904934-57-6

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Наш очередной сборник, посвященный III научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и лабораторной диагностики» представлен работами как сотрудников, так и докторантов, и аспирантов кафедры патологической физиологии ЧГМА, а также наших гостей из различных городов России и зарубежья. В докладах и тезисах представлены многообразные направления современной патофизиологии с акцентом на клиническую патофизиологию, лабораторную диагностику, механизмы аллостаза, мукозального иммунитета, коагулопатии при COVID-19. В частности, в основных докладах будет освещено научное наследие профессора Кузника Бориса Ильича, недавно ушедшего от нас и представлено видение разработки проблем, поставленных нашим великим

Учителем в последних его работах. 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 лабораторными животными. 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. Поэтому не случайно доминирование работ по клинической патофизиологии.

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 уходили 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 цитофлуорометра мы визуализируем бесконечное количество фенотипов клеток, участвующих в иммунном ответе. Верификация свертывающего и фибринолитического потенциалов крови стала более возможной с использованием новых методов – тромбодинамики и теста генерации тромбина. Таким образом успехи современной лабораторной диагностики – выверенный шаг к высокоточным методам исследования, а идеи рождаются постоянно. Вот такое сочетание и есть фундамент творчества.

Успехов вам!

УДК 616.-022-053.2

Andreeva E.V.

THE ROLE OF SOME PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN TO ROTAVIRUS INFECTION

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The concentration of proinflammatory cytokines in the peripheral blood serum of children with various variants of the course of rotavirus infection and the presence of a connection with the clinical manifestations of upper respiratory tract lesions were studied. It has been shown that high levels of IL-6, INF- γ positively correlate with the clinic of rotavirus infection accompanied by symptoms of upper respiratory tract inflammation.

Keywords: children, rotavirus infection, upper respiratory tract lesion, cytokine.

Резюме. Изучено содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови детей с различными вариантами течения ротавирусной инфекции и наличие связи с клиническими проявлениями поражения верхних дыхательных путей. Установлено, что высокие уровни IL-6, INF- γ положительно коррелируют с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, поражение верхних дыхательных путей, цитокин.

Introduction. Rotavirus gastroenteritis is the annual cause of 533,768 deaths among children under the age of 5 years [1]. In 2022, in Russia, almost half of the cases of acute intestinal infection of established etiology (49%) accounted for rotavirus infection (RVI) [2].

RVI is characterized by intestinal damage, but there is also an extra-intestinal lesion, the most frequent is inflammation of the upper respiratory tract (IRT), the incidence is 50-75% [3,4], in more rare cases, the complicated course of the virus RNA is determined in the cerebrospinal fluid, liver tissue and others [5,6].

It is known that when rotaviruses enter the body, the concentration of proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ secreted by CD4⁺ increases T cells, macrophages and dendritic cells [7,8]. The lack of data on the concentration of the above cytokines in the peripheral blood of children with rotavirus diarrhea, accompanied by damage to the upper respiratory tract, initiated our study.

Methods and materials. The age of the examined patients with rotavirus infection ranged from 15 to 36 months (average – 29,5 months [22,5; 32]). A total of 32 patients who were treated at the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Chita were examined. Among the patients with rotavirus infection, there were 18 (56,3%) boys and 14 (43,7%) girls. The following criteria were established for inclusion in the study: laboratory verification of RVIs, obtaining informed voluntary consent, the age of the child should be from 15 to 36 months. The following criteria were established for non-inclusion in the study: the presence of mixed rotaviral-viral or rotaviral-bacterial intestinal infection, the presence of concomitant and/or chronic diseases in the acute stage. Children with moderate rotavirus infection, were divided into two groups: in the first group there were 18 children (56,3%) who had no signs of upper respiratory tract damage, the average age was 27 months (range 22-33 months); in the second group there were 14 patients (43,7%) with respiratory-catarrhal symptoms, the average age was 30 months [27-31]. The control group consisted of 19 healthy children of the same age (23

months [20; 31]). There were no statistically significant differences in age and gender between the compared groups ($p>0,05$).

The material for examination was taken in the first 24 hours, when patients began receiving basic therapy. Diagnosis of rotavirus infection was carried out by detecting rotavirus RNA in faeces using polymerase chain reaction. Using the commercial test system LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel, the level of IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ in the blood serum of all children was determined by flow fluorimetry. The data obtained were processed using the software package "Statistica-10", Microsoft Excel 2010 and presented in the form of Me [Q1; Q3]. The Kruskal-Wallis (H) and Mann-Whitney criteria were used to compare the indicators. To determine the strength of the correlation, the Spearman coefficient (ρ) was used. The threshold value of the error probability was considered to be $p<0,05$ for all types of analysis.

Results. A comparison was made using the Kruskal-Wallis method of three independent groups (two clinical groups: with and without damage to the upper respiratory tract in rotavirus infection and a control group) (Fig. 1).

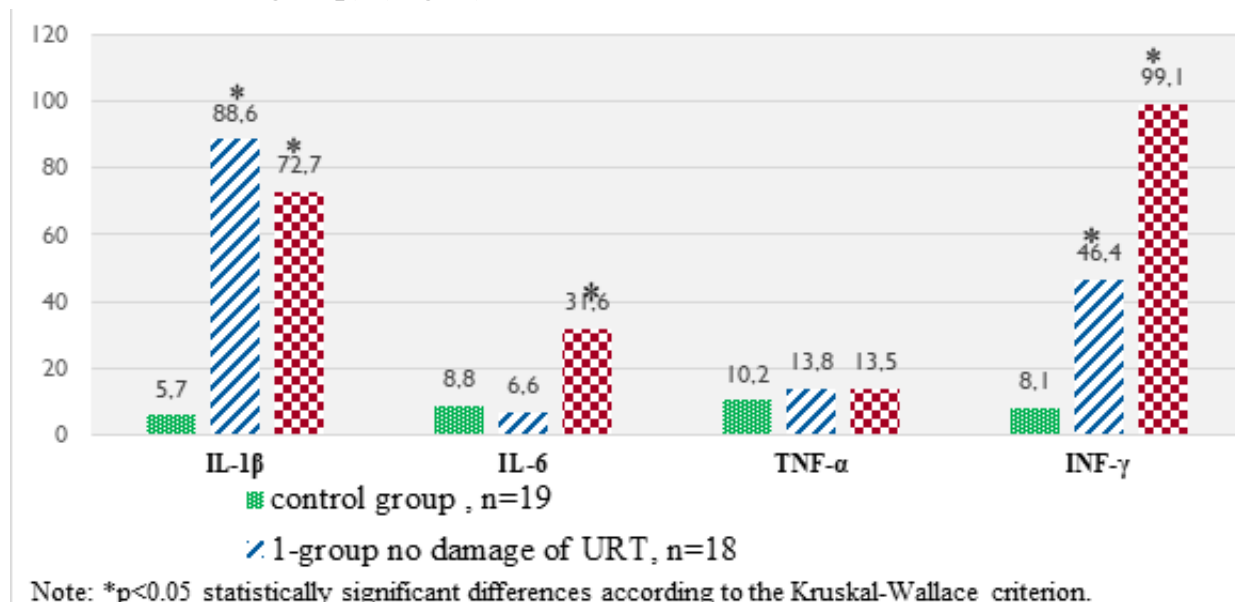


Fig. 1. The concentration of proinflammatory cytokines of blood serum in children with different variants of rotavirus infection, pg/ml, Me (25-75 percentile)

The study compared three independent groups (two clinical groups, including children with and without upper respiratory tract lesions in rotavirus infection, and a control group) using the Kruskal-Wallis method (Fig. 1). The results showed a statistically significant difference in the concentration of IL-1 β cytokines ($p<0,001$), IL-6 ($p=0,005$) and INF- γ ($p<0,001$). However, the values of the TNF- α ($p=0,102$) did not differ between the study groups.

For a more detailed analysis, a pairwise comparison was carried out using the Mann-Whitney method. The results showed that the values of IL-1 β were higher than the level of the control group both in children without signs of URT lesion and in the group with symptoms of lesion, respectively, by 15,5 ($p<0,001$) and 12,8 ($p<0,001$) times. It is important to note that the content of IL-1 β in different clinical groups showed no significant differences ($p = 0,896$). However, the level of IL-6 in the group of children with upper respiratory tract lesions significantly exceeded the values of group 1 by 4,8 times ($p=0,002$), as well as the control values by 3,6

times ($p=0,037$). It was found that the indicators of $\text{INF-}\gamma$ in groups №1 and №2 of children were significantly higher than in the control group, by 12,2 ($p<0,001$) and 5,7 ($p<0,001$) times, respectively. In children with catarrhal symptoms, the concentration of $\text{INF-}\gamma$ was 2,1 times higher than in group №1 ($p=0,015$).

It was noted that the serum levels of IL-6 and $\text{INF-}\gamma$ positively correlate with the clinic of rotavirus infection accompanied by symptoms of upper respiratory tract inflammation. These connections turned out to be of average strength ($r=0,5$, $p=0,003$; $r=0,4$, $p=0,037$). Thus, the results of the study confirm that the levels of IL-6 and $\text{INF-}\gamma$ are important indicators in assessing the activity of rotavirus infection and the presence of symptoms of upper respiratory tract inflammation. This can be useful in developing strategies for the treatment and control of this infection.

Conclusions. There is a significant increase in the expression of cytokines such as IL-1 β , IL-6 and $\text{INF-}\gamma$ in blood of children with rotavirus infection occurring with signs of upper respiratory tract damage. The high values of IL-6 and $\text{INF-}\gamma$ in blood serum positively correlate with symptoms of upper respiratory tract inflammation in RVIs. Measuring the level of IL-6 in the blood serum can be a useful additional diagnostic criterion for extra-intestinal lesions.

References.

1. World Health Organization (WHO), Diarrhoea Disease, retrieved by 17 April 2018 – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (30 сентября 2023).
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году». Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с. — URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076&ysclid=lmbm5xlkdk580863746 (7 сентября 2023).
3. Ротавирусный гастроэнтерит у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – СПб., 2023.
4. Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 43-47.
5. Grimwood K., Coakley J.C., Hudson I.L. et al. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr.* — 1988. — V. 112, № 4. — P. 597–600.
6. Lynch M., Lee B., Azimi P. et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — V. 33. — P. 932–938.
7. Wang X., Yang Q., Zhou X., Chen T., Dou L., Wang F., Wang W. Shenling Baizhu Powder Inhibits RV-SA11-Induced Inflammation and Rotavirus Enteritis via TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2021. 12.P.642-685. DOI: 10.3389/fphar.2021.642685.
8. Huang H, Liao D, Zhou G, Zhu Z, Cui Y, Pu R. Antiviral activities of resveratrol against rotavirus in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2020; 77:153230. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153230. Epub 2020 18 апреля. PMID: 3268222

УДК: 616.411– 611.451-006-07

Атоян С.С., Дюрягина А.О., Самолук В.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ, КАК КЛЮЧ
РАСКРЫТИЯ ПАТОГЕНЕЗА ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Феохромоцитома (ФХЦ) является редкой нейроэндокринной опухолью. Одной из причин поздней диагностики ФХЦ является вариабельность клиники, поэтому важный этап диагностики ФХЦ – своевременное распознавание признаков заболевания. Целью работы является обобщение существующих материалов литературы, выявление новых данных в области диагностики и патогенеза. В клинической практике современные методы диагностики и, особенно, генетический "паспорт" опухоли позволяют подобрать персонализированную тактику лечения и клинический прогноз.

Ключевые слова: феохромоцитома; биохимическая диагностика; генетика; патогенез.

Atoyán S.S., Dyuryagina A.O., Samolyuk V. V., Serkin D.M., Serebryakova O.V.

**LABORATORY DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA AS THE KEY TO
UNVEILING ITS PATHOGENESIS**
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Pheochromocytoma (PCC) is a rare neuroendocrine tumor. One of the reasons for the delayed diagnosis of PCC is the variability of its clinical presentation, making the timely recognition of the disease's signs an essential diagnostic step. The aim of this study is to summarize existing literature and uncover new insights into the diagnosis and pathogenesis of PCC. Research methods included the analysis of domestic and international scientific articles on the subject of the disease from 2010 to 2023. In clinical practice, modern diagnostic methods, and especially the genetic "passport" of the tumor, enable the customization of treatment strategies and clinical prognosis.

Keywords: pheochromocytoma; biochemical diagnosis; genetics; pathogenesis.

Введение. Феохромоцитома является опухолью, возникающей из хромоаффинных клеток нервного гребня, развивающейся либо в мозговом веществе надпочечников, либо во внемозговых симпатических и парасимпатических ганглиях и секретирующая катехоламины. Данные о ежегодной заболеваемости разнятся, однако чаще всего приводятся от 2 до 9,1 на 1 миллион человек [7]. Приблизительно треть пациентов с ФХЦ являются носителями мутации в одном из 11 описанных генов [6].

Цель работы: обобщение объема отечественных и зарубежных научных статей, касающихся вопросов в области диагностики и патогенеза феохромоцитомы, и выявление современных данных по теме.

Для достижения поставленной цели потребовалось решить следующие задачи:

- изучить и обобщить имеющиеся в научных статьях исследования по теме заболевания
- ознакомиться с точкой зрения отечественных и зарубежных авторов

— выявить современные данные, касающиеся диагностики и патогенеза феохромоцитомы.

Материалы и методы: проведен анализ отечественных и зарубежных научных статей по теме заболевания с 2005 по 2023 год, используя ресурсы поисковых систем PubMed, КиберЛенинка и eLIBRARY, по вышеуказанным ключевым словам. Для данного метаанализа использовались научные статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся диагностики и патогенеза феохромоцитомы.

Результаты. Проблема поздней диагностики ФХЦ заключается в вариабельности клиники, поэтому важно своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания как в классическом, так и в нетипичном варианте, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования и дальнейшей диагностики.

Диагностический поиск и патогенез.

1 этап: клинический

Клинические проявления феохромоцитомы могут быть вызваны избыточным производством катехоламинов, местным сдавлением органов, либо метастазированием. Основным синдромом ФХЦ служит синдром артериальной гипертензии, который проявляется: головной болью, тахикардией, повышением артериального давления, появлением “мушек” перед глазами, шумом в ушах, болью в области сердца. Побочные эффекты длительной артериальной гипертензии могут привести к повреждению сердца, почек, глаз, центральной нервной системы и нарушению регуляции метаболизма глюкозы - индуцировать диабет. Одним из патогномичных симптомов ФХЦ также является ортостатическая гипотензия. Компрессионное сдавление крупных венозных стволов и, в частности, верхней полой вены, становится причиной нарушения оттока крови от головы и верхней части туловища, проявляющееся шумом в голове, отечностью этих отделов, набуханием вен шеи. Сдавление спинного сопровождается расстройствами функции спинного мозга. Вовлечение в патологический процесс органов брюшной полости ведет к появлению болевого синдрома, наблюдается тошнота, рвота, диарея, расстройства мочеиспускания.

Другими менее распространенными признаками и симптомами являются усталость, тошнота, потеря веса, запор, приливы крови, лихорадка, беспокойство, бледность кожных покровов, дрожь, потеря веса, боли в животе, гипергликемия, тошнота и рвота, полиурия и полидипсия [8].

Так же существуют наследственные синдромы, ассоциированные с феохромоцитомой:

- 1) МЭН 2А - медулярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации;
- 2) МЭН 2Б медулярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз;
- 3) Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром). В зависимости от клинических проявлений в рамках VHL-синдрома выделяются два фенотипа: тип 1 протекает без ФХЦ, тип 2 — с ФХЦ, подразделяется на подтипы: 2А — с низким риском рака почки, 2В — с высоким риском рака почки, 2С — представлен только феохромоцитомой

[4].

- 4) Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки.
- 5) Нейрофиброматоз I типа: кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС [4].

Патогенез ФХЦ определяется влиянием избытка катехоламинов на органы и системы. Важное значение имеет качественный состав этих гормонов. При гиперсекреции адреналина преобладают нарушения вегетативного обмена, а при гиперсекреции норадреналина-артериальная гипертензия. Последняя ассоциируется как с повышением ОПСС, так и с усилением сердечной деятельности [5].

2 этап: лабораторный

«Золотой стандарт» в диагностике ФХЦ – определение концентрации метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче (чувствительность метода достигает 99%, а специфичность – 85–89%) [2].

Для определения метилированных производных катехоламинов рекомендуется использовать метод жидкостной хроматография с масс-спектрометрией или электрохимический анализ.

Лабораторное исследование проводится для определения биохимических фенотипов ФХЦ. По преобладающему типу секреции хромоаффинные опухоли классифицируются на биохимические фенотипы: норадренергический, адренергический и допаминергетический, а также встречается смешанная секреция [3]. С учетом биохимического типа необходимо корректировать показания к генетической диагностике.

К норадренергическому фенотипу относятся опухоли, которые преимущественно секретируют норметанефрин (конечный продукт распада норадреналина), в биохимическом анализе концентрация метанефрина обычно менее 5% от суммы норметанефрина и метанефрина. При данном фенотипе минимальна вероятность синдрома МЭН 2 и не показано секвенирование RET, но необходимо исследование VHL и SDH [2].

При норадренергическом фенотипе, за счет опосредованной стимуляции β 1-адренорецепторов норадреналином, происходит длительная вазоконстрикция, которая клинически проявляется пароксизмальной или постоянной артериальной гипертензией, редко сопровождается тахикардиями, также может проявляться гипертонической энцефалопатией, инфарктом миокарда, ишемией кишечника вплоть до некрозов с последующим сепсисом и почечной недостаточностью, некрозом мышц и миоглобулинурией.

Адренергический фенотип характеризуется преобладанием секреции адреналина. В биохимическом анализе будет наблюдаться повышение метанефрина, который является конечным продуктом распада адреналина, более чем 10% от суммы метанефрина и норметанефрина. При данных опухолях практически отсутствует вероятность вненадпочечниковой локализации, целесообразно типирование гена RET, поиск мутации VHL [2].

Производство адреналина обусловлено ферментом фенилэтанол-амин-N-

метилтрансферазой, обнаруживаемой только в мозговом веществе надпочечников, поэтому чаще всего такие опухоли локализируются именно в надпочечниках. Они могут быть как спорадическими, так и наследственными (мутации в генах RET, NF1, TMEM127).

В патогенезе адренергического фенотипа: вследствие значительного влияния эпинефрина на β 2-адренорецепторы сосудов, развивается вазодилатация, которая может приводить к артериальной гипотензии, компенсаторной тахикардии и даже кардиогенному шоку. Также в клинике преимущественно наблюдается пароксизмальная или постоянная тахикардия, умеренная гипертензия.

При допаминергическом типе ФХЦ повышена секреция допамина, или его метаболита 3-метокситирамина, или обоих показателей. Данный биохимический тип диагностируется у пациентов, имеющих метастатические ФХЦ (особенно SDHB- и SDHD-мутации). Допамин стимулирует дофаминовые рецепторы, тем самым оказывает сосудорасширяющий эффект, клинически это проявляется гипотонией, при стимуляции D2-рецепторов головного мозга наблюдается тошнота и рвота, а стимуляция D1-рецепторов ЖКТ приводит к диарее [3].

3 этап: инструментальный

Лучевая диагностика проводится при лабораторном подтверждении повышенного уровня метанефринов, а также у пациентов: при наличии семейной предрасположенности (наследственность), подтвержденной генетической мутацией, при подозрении на биохимически “молчащую” опухоль.

Методами визуализации опухолей являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ обладает высокой чувствительностью (88–100%), а МРТ рекомендуется проводить лицам с локализацией хромоффинном у основания черепа и шеи, при наличии противопоказаний лучевой нагрузке (дети, беременные и лица, получавшие накануне большие дозы облучения [9]).

Биохимический фенотип опухоли, ее размер, генетическая мутация при наследственных синдромах, клинические проявления, позволяющие заподозрить генетический синдром, злокачественный потенциал опухоли, выявленной методами КТ и/или МРТ, определяют показания к проведению радионуклидной диагностики [3].

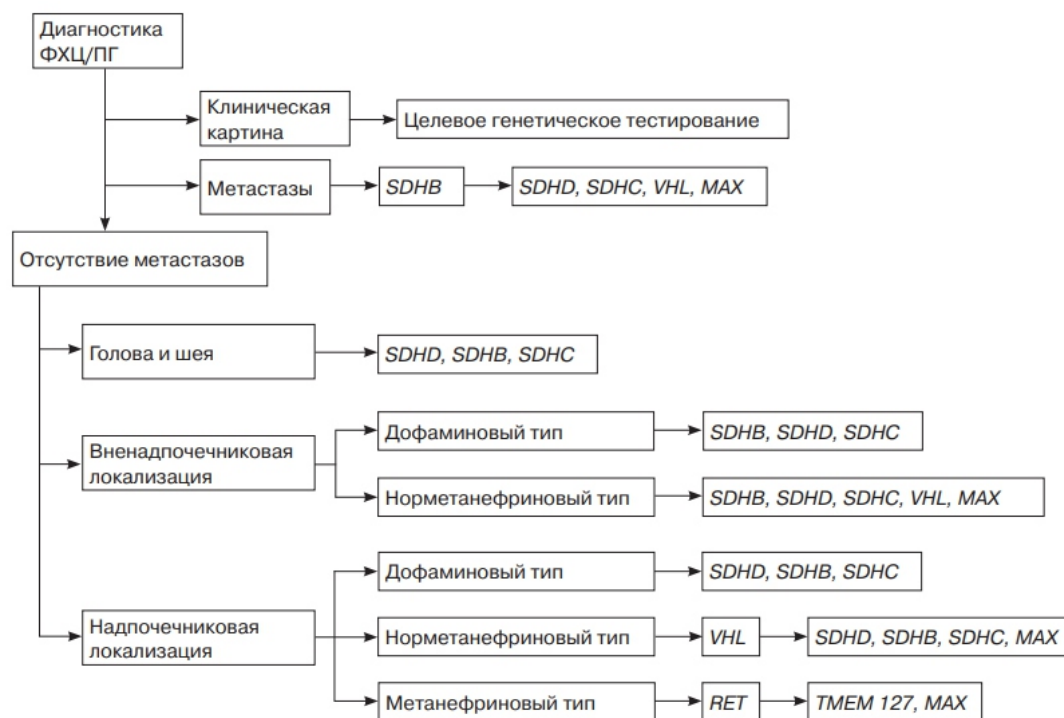
ПЭТ/КТ является основным методом диагностики и наблюдения нейроэндокринных опухолей, особенно наследственных и спорадических ФХ/ПГ.

Современные гибридные методы молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) с использованием различных РФП позволяют осуществлять функционально-топическую диагностику ФХЦ [2].

4 этап: генетическое исследование

Неоднократно подтверждена высокая распространенность наследственных мутаций среди пациентов с двусторонней и мультифокальной ФХЦ. Мутации в гене SDHB ассоциируются главным образом с вненадпочечниковой локализацией опухоли. Множественные опухоли головы и шеи, наличие отягощенного семейного анамнеза по отцовской линии указывают на мутацию гена SDHD. При мутации гена SDHB чаще диагностируется солитарная вненадпочечниковая опухоль при неотягощенном семейном анамнезе. Наследственные ФХЦ вследствие мутаций генов TMEM127 или MAX встречаются у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, диагностируются в зрелом

возрасте, с локализацией опухоли в надпочечниках. Обычно ФХЦ, ассоциированные с мутацией TMEM127, синтезируют адреналин, в то время как пациенты с мутацией MAX имеют смешанный тип секреции.



Алгоритм генетического тестирования пациентов представлен на рис. 1

Генетическое тестирование является более сложным и пока менее доступным, чем другие методом диагностики, однако важность его недооценена, поскольку:

- 1) треть пациентов с ФХЦ имеют наследственные мутации,
- 2) у пациентов с мутацией SDHB в 40 % встречается злокачественная феохромоцитома,
- 3) диагностирование пробанда залог своевременной диагностики и лечения других членов семьи,
- 4) возможность использования предимплантационной и пренатальной диагностики.

Генетические мутации в зависимости от экспрессии генов классифицируют на 2 основных кластера. Первый кластер- псевдогипоксический: мутации генов HIF2A, PHD2, VHL, SDHX, IDH, MDH2 и FN. Второй кластер-мутации генов, ассоциированных с нарушенной активацией сигнального пути киназы. В этот кластер входят мутации генов RET, NF1, KIF1B, MAX и TMEM127 [3].

Примеры из обоих кластеров генетических мутаций и связанных с ними патогенез:

1. Мутация гена SDH, относящаяся к 1 кластеру

У мембранно-протеинового комплекса SDH (сукцинатдегидрогеназа) существуют 2 главные задачи. Первая, он окисляет сукцинат, превращая его тем самым в фумарат в цикле трикарбоновых кислот. Вторая задача - входит в состав сукцинатдегидрогеназного комплекса тетрамерного белка, состоящего из SDHA, SDHB, SDHC, SDHD субъединиц. Мутации в данных субъединицах нарушают функцию комплекса, в результате накопленный и неокисленный сукцинат ингибирует пролилгидроксилазу, которая не может гидроксировать фактор транскрипции HIF-1 α , что приводит к транскрипции

НIF-чувствительных генов и к состоянию тканевой псевдогипоксии, что в свою очередь, ведет к опухолеобразованию за счет активации ангиогенеза, метаболизма глюкозы и выживания клеток [1].

2. Мутация гена RET, относящаяся ко 2 кластеру

Группа мутаций киназного сигналинга (RET, NF1, TMEM127, HRAS, MAX) приводит к изменению активности различных киназных сигнальных путей, таких как RAS/RAFG/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, что способствует возникновению неоплазии. Для этих новообразований в целом характерна гиперсекреция преимущественно адреналина ФХЦ/ПГ вследствие большого количества фермента PNMT, преобразующего норадреналин в адреналин в опухоли. Норадреналин может также быть несколько повышенным. Большинство опухолей этой группы характеризуется доброкачественным течением, но при этом высокой частотой рецидивирования и мультифокальностью

Мутациями гена RET, размещенного на хромосоме 10q11.2 [10].

RET – протоонкоген, который может активироваться при генетической рекомбинации.

Его продуктом является тирозинкиназа рецепторного типа, отвечающая за рост, дифференцировку и выживание клетки. Мутация гена RET в эмбриональных клетках приводит к экспрессии патологически модифицированного сверхактивного RET-протеина в ней роэндокринных тканях, что влечет за собой неконтролируемую клеточную пролиферацию [10].

Выводы:

Исходя из данных отечественной и зарубежной литературы мы можем сделать следующие выводы: в практической деятельности врача, своевременное выявление клинических признаков заболевания, определение биохимического фенотипа опухоли, сбор семейного анамнеза, результаты рутинной лучевой диагностики, выявление триггерной генетической мутации, лежащей в основе этиологии ФХЦ, играет ключевую роль в совершенствовании плана диагностики, лечения и динамического наблюдения пациента, что в совокупности улучшает прогноз для каждого пациента индивидуально.

Литература

1. Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы / Н.В. Ворохобина, С.Б. Шустов, К.А. Баландина, А.Р. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 178–185.
2. Мохорт Т.В. Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению / Т.В. Мохорт, Е.И. Велесевич, Е.Г. Мохорт //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 1. – С. 4–23.
3. Персонализированная диагностика хромоаффинных опухолей (феохромоцитома, параганглиома) в онкоэндокринологии / П.О. Румянцев, Д.Р. Языкова, К.Ю. Слащук [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 19–39.
4. Синдром фон Гиппеля-Линдау: Особенности лечения и наблюдения. Клинический случай и краткий обзор литературы / И.И. Ларина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 3 (47). – С. 165–171.
5. Смирнов В.В. Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение (Часть 1) / В.В. Смирнов, Н.С. Баронина //

- Лечащий врач. – 2018. – № 1. – С. 26.
6. Трошина Е.А. Лабораторная диагностика феохромоцитомы / Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, М.Ю. Юкина // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 39-43.
 7. Elder E.E. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor / E.E. Elder, G. Elder, C. Larsson // Journal of surgical oncology. – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 193–201.
 8. Farrugia F.-A. Pheochromocytoma / F.-A. Farrugia, A. Charalampopoulos. – DOI 10.2478/enr-2019-0020 // Endocrine regulations. – 2019. – Vol. 53, № 3. – P. 191–212.
 9. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma / Y. Qin, L. Yao, E. E King [et al.] // Nature genetics. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 229–233.
 10. Succinate dehydrogenase and ribonucleic acid networks in cancer and other diseases / C. Moreno, R. Mercado Santos, R. Burns [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3237.

УДК: 616.441-002-071-092

Бабинский В.В., Терешков П.П., Решетникова С.С., Жигжитова Е.Б.,
Мигунова В.М., Куфорова В.В. Цыбиков Н.Н.

**УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА
LAG-3 У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия**

Резюме. По мере прогрессирования аутоиммунного тиреоидита как показатель нарастания аутоиммунного процесса в кровотоке наблюдается рост уровня аутоантител коррелирующая с уровнем LAG-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3)

Ключевые слова: LAG-3, аутоиммунный тиреоидит, контрольные точки иммунного ответа, АТ к ТПО, ТТГ, Т4св.

Babinskiy V.V., Tereshkov P.P., Reshetnikova S.S., Zhigzhitova E.B.,
Migunova V.M., Kuforova V.V. Tsybikov N.N.

**THE LEVEL OF THE IMMUNE RESPONSE CHECKPOINT MOLECULE LAG-3 IN
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS
Chita State Medical Academy, Chita, Russia**

Abstract. As autoimmune thyroiditis progresses, an increase in the level of autoantibodies correlating with the level of LAG-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) is observed in the bloodstream as an indicator of the increase in the autoimmune process

Key words: LAG-3, autoimmune thyroiditis, immune response control points, AT to TPO, TSH, T4sv.

Введение: Наиболее распространенным среди всех видов тиреоидитов является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), поражающий более 5% населения мира [5]. Для лечения данного заболевания, согласно последним клиническим рекомендациям, применяются лишь методы гормон – заместительной терапии [1]. Однако, ведутся активные исследования, направленные на разработку терапевтических подходов, воздействующих непосредственно на иммунный ответ. Одним из этих направлений является ингибирование контрольных точек иммунитета [2,3,4]. Среди множества исследований выделяется молекула LAG-3, так же известная как CD223. Она экспрессируется на различных иммунных клетках, включая CD4+; CD8+; Treg; B; и NK-клетки [9], и обеспечивает сдерживание аутоиммунных реакций. Роль ее растворимой форма, молекулы (sLAG-3), некоторые авторы не подтверждают супрессивную активность sLAG3 [7], однако другие авторы показали, что sLAG3 играет решающую роль во взаимодействиях с дендритными клетками [8]. Роль sLAG3 в процессе аутоиммунного тиреоидита не изучена.

Цель работы: Целью работы явилось определение уровня LAG-3 у лиц, страдающих АИТ.

Материалы и методы исследования: Согласно клиническим рекомендациям, нами была составлена анкета, включающая в себя жалобы, анамнез жизни, наследственную предрасположенность, антропометрические данные. Проводился общий осмотр, УЗИ щитовидной железы, осуществлялся забор венозной крови для определения уровня антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) методом ИФА (набор «ТиреоидИФА-атТПО»), концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св.), методом иммунохемилюминесценции («Access 2» с использованием регулярных реактивов). Определение уровня LAG-3 в периферической крови (Biolegend) мультиплексным анализом с использованием наборов Human Immune-checkpoints методом проточной цитофлуориметрии на приборе CytoFlex (Beckman Coulter). Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. 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.

Полученные результаты: Всего в исследовании принимали участия 560 человек в возрасте от 18 до 40 лет, из них женщин 370, мужчин 190. Анализ анкет выявил, что основная масса, включенных в исследование, считают, что у их родственников отсутствуют заболевания ЩЖ, 1,5% сообщили, что родственники страдают АИТ. При этом, концентрация АТ к ТПО у лиц, имеющих родственников с заболеваниями ЩЖ в среднем составил 1,55 Ед/мл, а у добровольцев, не имеющих родственников с заболеваниями ЩЖ – 24,8 Ед/мл. У 7,4% обследуемых (34 женщины, 7 мужчин) уровень АТ к ТПО был выше референсных значений и составил 288,0 (119,0; 624,0) Ед/мл. Выявлено, что у 5% из числа антителоносителей наблюдается увеличение уровня ТТГ. Его концентрация составила 3,04 (2,01; 3,68) мЕд/л. И лишь у 2,4% антителоносителей наблюдалось повышение уровня ТТГ на фоне сниженных значений Т4св. Уровень LAG-3 снижался практически в два раз в группе исследуемых являющихся только антителоносителями ($P < 0.001$), и в десять раз в группах с субклиническим течением ($P < 0.001$) и больных с ранее выставленным диагнозом хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) ($P < 0.001$).

При этом количество растворенной формы LAG-3 не имела статистических различий в группах с субклиническим течением и больных с ранее выставленным диагнозом ХАИТ ($P < 0.141$). Наблюдалась лишь тенденция к его снижению в группе с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (Рисунок 1.).

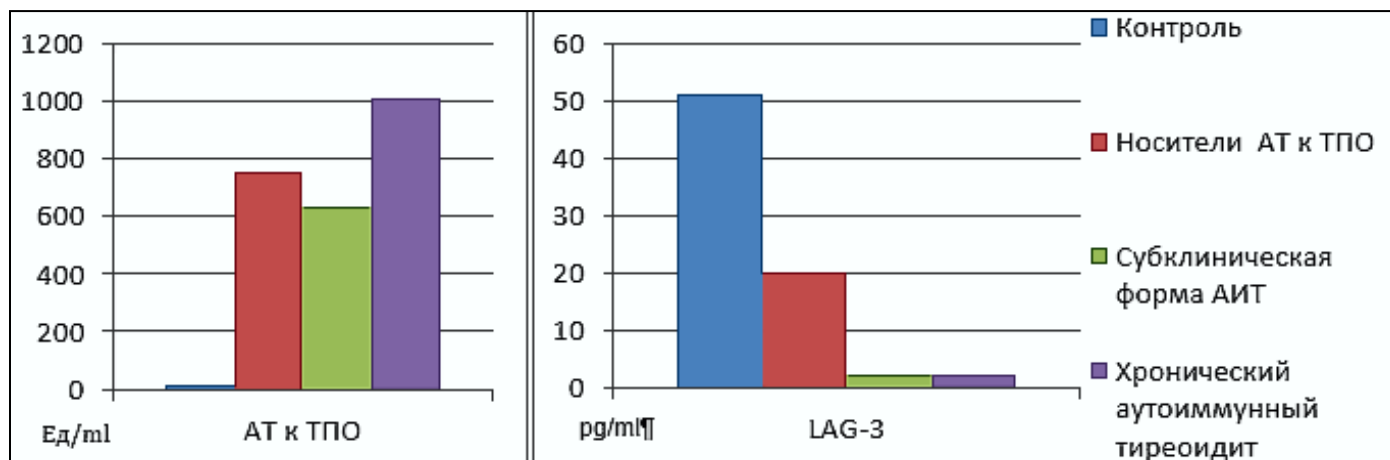


Рисунок 1.

Вывод: Среди исследуемых, число антителоносителей к тиреопероксидазе составляет 7,4%, из них субклинический АИТ имеют менее 1%, а манифестный АИТ – 0,2%. Зарегистрировано резкое снижение уровня LAG-3 у лиц имеющих антитела к тиреопероксидазе, и страдающих аутоиммунным тиреоидитом.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых 2013г.
2. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 88-95.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 13-19.
4. Цыбиков Н.Н., Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперимент // автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук // Ленинградский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Ленинград, – 1983
5. 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/>
6. Funes SC, Manrique de Lara A, Altamirano-Lagos MJ, Mackern-Oberti JP, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Immune checkpoints and the regulation of tolerogenicity in dendritic cells: Implications for autoimmunity and immunotherapy. – DOI: 10.1016/j.autrev.2019.02.006. // Autoimmun Rev. – 2019 – Apr;18(4) – P. 359-368. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738957/>

7. Hu S, Liu X, Li T, Li Z, Hu F. LAG3 (CD223) and autoimmunity: Emerging evidence. – DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102504 // J Autoimmun. – 2020 – Aug;112: – P. 102-108. . – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576412/>
8. Ibrahim R, Saleh K, Chahine C, Khoury R, Khalife N, Cesne AL. LAG-3 Inhibitors: Novel Immune Checkpoint Inhibitors Changing the Landscape of Immunotherapy. – DOI: 10.3390/biomedicines11071878. // Biomedicines. – 2023 – Jul 1;11(7): – P. 1878-1883. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509517/>
9. Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. – DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5450. // J Immunol. – 2004 – May 1;172(9): – P. 54-59. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15100286/>

УДК: 616.248-092

Бабкин А.А., Карнаева Е.В., Лыгденова А.А., Цыгмитова Ц.С.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме: в статье представлен обзор по изучению механизмов развития бронхиальной астмы (БА). Показано, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные по изучению этиопатогенеза БА, остаются недостаточно раскрытыми некоторые вопросы развития заболевания.

Несмотря на терапевтические улучшения, распространенность и заболеваемость БА во всем мире за последние десятилетия возросли. Лучшее понимание патологических особенностей и механизмов астматического воспаления имеет большое значение для достижения контроля симптомов БА и может привести к улучшению профилактики в будущем.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотип, эндотип, атопия, гиперреактивность бронхов.

Babkin A.A., Karnaeva E.V., Lygdenova A.A., Tsygmitova T.S.

MODERN CONCEPTS ABOUT THE MECHANISMS OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract: The article provides an overview of the study of the mechanisms of development of bronchial asthma (BA). It has been shown that, despite numerous studies conducted to study the etiopathogenesis of AD, some issues regarding the development of the disease remain insufficiently disclosed.

Despite therapeutic improvements, the prevalence and incidence of AD have increased worldwide in recent decades. A better understanding of the pathological features and mechanisms of asthmatic inflammation is of great importance for achieving control of asthma symptoms and may lead to improved prevention in the future.

Key words: bronchial asthma, phenotype, endotype, atopy, bronchial hyperreactivity.

Введение. За последние 20 лет распространенность БА заметно выросла, особенно среди детского населения. БА все чаще становятся причиной обращения родителей детей к врачу аллергологу-пульмонологу. В РФ, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков от 10,6 до 16,9 % в разных регионах России. Среди детей чаще болеют мальчики (6% по сравнению с 3,7% у девочек), однако с наступлением пубертатного периода частота заболевания становится одинаковой у обоих полов. БА чаще наблюдается у городских жителей (7,1% по сравнению с 5,7% у сельских жителей). Таким образом, БА остается актуальной проблемой из-за высокой заболеваемости, снижения качества жизни, инвалидизации и летального исхода [5].

Цель. Данный обзор ставит целью рассмотрение механизмов развития БА у детей. На основе уже имеющихся данных о факторах риска, эндотипах, фенотипах, а также о роли различных клеток организма в воспалительных реакциях были систематизированы и проанализированы сведения об их участии в патогенезе БА.

Материалы и методы. В целях обобщения и анализа имеющихся новых данных о механизмах развития БА проведен поиск обзора отечественных и зарубежных научных публикаций. Поиск научных публикаций проводился с помощью базы данных научных электронных библиотек «Elibrary», «Pubmed» и др.

Результаты. БА – заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей с наличием в клинической картине свистящих хрипов, экспираторной одышки, чувства заложенности в груди и дыхательного дискомфорта, которые изменяются по длительности и интенсивности [3].

Предрасполагающими факторами в развитии БА является наследственная предрасположенность, атопия и гиперреактивность бронхов. Под атопией понимают способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды. Считают, что риск развития БА у ребенка, родители которого имеют признаки атопии (аллергии) в 2-3 раза выше, чем у детей, родители которых не имеют признаков атопии [2]. У предрасположенных лиц нарушение барьерной функции эпителия делает дыхательные пути уязвимыми для вирусной инфекции и проникновения вдыхаемых аллергенов, а это, в свою очередь, стимулирует первичные незрелые дендритные клетки к направлению реакции Th2-клеток и местной сенсибилизации к аллергену [7].

Согласно современным представлениям, в патогенезе бронхиальной астмы вовлечены как иммунные (Т-клетки, В-клетки, эозинофилы, нейтрофилы и пр.), так и не иммунные клетки (эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты), которые, активируясь, продуцируют широкий спектр провоспалительных факторов.

К настоящему времени БА рассматривается как гетерогенное заболевание, включающее в себя несколько подгрупп, которые обозначают термином «фенотип». Под фенотипом понимаются наблюдаемые свойства организма, которые формируются при взаимодействии генотипа и окружающей среды. Термин «фенотип» предшествовал другому термину – «эндотип». Под эндотипом понимают конкретный биологический путь, объясняющий

наблюдаемые свойства фенотипа [4].

Разделение БА на отдельные фенотипы осуществляют на основе анамнеза, наблюдаемых клинических характеристик, физиологических особенностей с идентифицируемыми биомаркерами и ответа на терапию. Чаще всего выделяют следующие фенотипы БА: аллергическая астма, поздняя эозинофильная астма, астма, вызванная физической нагрузкой, астма, связанная с ожирением и нейтрофильная астма [4].

Наиболее распространённый фенотип – аллергическая БА, которая протекает преимущественно по Th2-зависимому механизму и сопровождается эозинофильным воспалением лёгких. Пациенты с такой астмой хорошо поддаются лечению кортикостероидами. Менее распространённый фенотип заболевания – нейтрофильная БА. Пациенты с нейтрофильной БА плохо поддаются лечению кортикостероидами. Сосуществование эозинофильного и нейтрофильного воспаления дыхательных путей считается смешанной гранулоцитарной астмой [4].

Важно отметить, что в развитии аллергических заболеваний (АЗ) следует выделять два этапа: сенсibilизация, сопровождающаяся формированием гиперчувствительности к аллергену, и эффекторный этап, который сопровождается развитием воспаления, травматизацией и ремоделированием. На этапе сенсibilизации осуществляется первая встреча с аллергеном, который, попав в организм через поврежденный эпителий, презентуется молекулами МНС-II на антигенпрезентирующих клетках (АПК). АПК мигрируют в региональные лимфоузлы и поляризируют нативные Th0-клетки в Th2-клетки, которые выделяют ряд цитокинов: IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, формирующих впоследствии клинические проявления АЗ. Этот процесс также содействует дифференцировке В-клеток в плазматические антителопродуцирующие клетки. Под действием IL-4 и IL-13 В-клетки переключаются с синтеза IgM-антител на синтез IgE-антител, которые и опосредуют дальнейшие аллергические реакции организма. На эффекторном этапе антитела класса IgE через рецепторы FcεRI и FcεRII взаимодействуют с тучными клетками и базофилами [4]. При повторной встрече с аллергеном происходит его взаимодействие с поверхностными IgE-антителами, что приводит к дегрануляции тучных клеток и выделению провоспалительных медиаторов. Также не маловажную роль в развитии аллергических заболеваний бронхолегочной системы играет Ig G. Известно, что повышение уровня IgG4 сопровождается чрезмерной дегрануляцией тучных клеток, избыточной секрецией биологически активных веществ (БАВ) и обструкцией дыхательных путей. Медиаторы привлекают провоспалительные клетки, вызывают вазодилатацию, способствуют образованию микротромбов с локальным повреждением тканей, а также оказывают спазмогенный эффект, приводя к бронхообструкции [8]. Одновременно Th2-клетки посредством хемокиновых рецепторов проникают в участок воспаления из кровеносных сосудов, где активируются аллергеном и продуцируют IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Цитокины IL-4, IL-9 и IL-13 способствуют гиперпродукции слизи бронхиальными железами. IL-5 способствует привлечению эозинофилов в участки воспаления и их активации. Эозинофилы, в свою очередь, в ходе дегрануляции также высвобождают провоспалительные медиаторы [9].

Следовательно, в патогенезе БА, ключевое значение имеет угнетение активности Th1-лимфоцитов-хелперов и усиление активности Th2-лимфоцитов-хелперов.

Аберрантное воспаление Т-хелперов 2-го типа (Th2) является наиболее важным патологическим процессом при астме, который опосредуется цитокинами Th2, такими как IL-5, IL-4 и IL-13. Примерно 50% случаев астмы легкой и умеренной степени тяжести и значительная часть случаев тяжелой астмы индуцируются Th2-зависимым воспалением. Астма с низким уровнем Th2 может быть опосредована не-Th2 цитокинами, включая IL-17 и фактор некроза опухоли- α [6].

Появляются новые данные, доказывающие, что процессы, не зависящие от воспаления, также вносят свой вклад в патогенез астмы. Протеинкиназы, адаптерный белок, микроРНК, ORMDL3 и газдермин В - недавно идентифицированные молекулы, которые стимулируют прогрессирование астмы независимо от воспаления. Эозинофилы, IgE, фракционированный выдыхаемый оксид азота и периостин являются практическими биомаркерами астмы с высоким уровнем Th2. Нейтрофилы мокроты легко используются для диагностики астмы с низким уровнем Th2. Несмотря на достигнутый прогресс, необходимы дополнительные исследования для определения сложных эндотипов астмы и выявления новых практических биомаркеров для улучшения диагностики, классификации и лечения [6].

Заключение. В данном литературном обзоре представлено, что в развитии БА принимают участие, как иммунные, так и не иммунные клетки. По старым данным считалось, что БА протекает исключительно по Th2-зависимому механизму, однако в настоящее время это представление пересматривается.

В основе патогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, которое затрагивает процессы не только нарушения микроциркуляции, активации перекисного окисления липидов, но и ремоделирования тканей. Нарушения целостности мембран клеток респираторного тракта, перестройка фосфолипидного слоя альвеолярных мембран, активация процессов неоваскулогенеза в периоде обострения заболевания способствуют персистенции патологического процесса и развитию респираторной дисфункции.

Литература

1. Абидова, Н. А. Аспекты патогенеза бронхиальной астмы / Н. А. Абидова, Т. Т. Урокова // *Мировая наука*. – 2019. – № 2(23). – С. 73-75. – EDN LTHFZG.
2. Асирян, Е. Г. Патогенетические аспекты бронхиальной астмы / Е. Г. Асирян, О. В. Матющенко, О. Н. Мацук // *Охрана материнства и детства*. – 2020. – № 1(35). – С. 102-107. – EDN GLUUNJ.
3. Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы: обзор литературы / Л. С. Мадиева, С. Б. Мамашалиева, Р. Е. Бакирова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 2. – С. 162. – DOI 10.17513/spno.29611. – EDN GBLLKH.
4. Современные представления о молекулярных механизмах нейтрофильной бронхиальной астмы и её терапии / И. П. Шиловский, А. А. Никольский, О. М. Курбачева, М. Р. Хайтов // *Биохимия*. – 2020. – Т. 85, № 8. – С. 1004-1020. – DOI 10.31857/S0320972520080023. – EDN QNYAGS.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org

6. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022 Sep 5;11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764. PMID: 36078171; PMCID: PMC9454904.
7. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, Nawijn MC. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):1902-1917. doi: 10.1111/all.14421. Epub 2020 Jun 16.
8. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):975-991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
9. The Role of Interleukin-37 in the Pathogenesis of Allergic Diseases / I. P. Shilovskiy, M. E. Dyneva, O. M. Kurbacheva [et al.] // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). – 2019. – Vol. 11, No. 4(43). – P. 54-64. – DOI 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64. – EDN TVJNCR.

УДК : 617.51-039-002.1

Бабыкина С.Е., Зейналова Т.А., Зондуева В.Б., Будников А.А., Гончарова Д.С.

АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА КАК ПОСЛЕДСТВИЕ COVID-19

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Асептический некроз (АН) – это серьезное состояние, характеризующееся гибелью тканей, в отсутствие инфекции. Несмотря на то, что вирус COVID-19 был изначально связан с острыми респираторными симптомами, врачи обнаружили, что у некоторых пациентов после заболевания наблюдается развитие АН. Эта статья рассматривает патогенез асептического некроза в контексте COVID-19 и обсуждает клинические аспекты этого осложнения. Понимание механизмов развития асептического некроза может помочь в разработке более эффективных методов лечения и профилактики.

Ключевые слова: асептический некроз основания черепа, остеонекроз, COVID-19, глюкокортикоиды.

Babykina S.E., Zeynalova T.A., Zondueva V.B., Budnikov A.A., Goncharova D.S.

ASEPTIC NECROSIS OF THE SKULL BASE AS A CONSEQUENCE OF COVID-19 *Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

Summary. Aseptic necrosis (NA) is a serious condition characterized by tissue death, in the absence of infection. Although COVID-19 virus was initially associated with acute respiratory symptoms, clinicians have found that some patients develop NA after the illness. This article reviews the pathogenesis of aseptic necrosis in the context of COVID-19 and discusses the clinical aspects of this complication. Relevance. Awareness of the mechanisms of aseptic necrosis may help in the development of more effective treatment and prevention methods.

Keywords: aseptic necrosis of the skull base, osteonecrosis, COVID-19, glucocorticoids.

Введение: новая коронавирусная инфекция является причиной пандемии, которая началась в декабре 2019 г., а 30 января 2020 г. ВОЗ объявила вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей

международное значение [6]. Основные клинические проявления включают лихорадку, кашель и затрудненное дыхание. Однако, с течением времени медицинское сообщество начало отмечать необычные последствия этой инфекции, включая такого редкого осложнения как асептический некроз. Патогенез асептического некроза основания черепа после COVID-19 связан с двумя основными факторами: сосудистыми нарушениями и изменениями в иммунном ответе. А так же прием глюкокортикостероидов при лечении COVID-19 [3,7].

Возникновение асептического некроза после COVID-19 может быть обусловлено повреждением сосудистой системы вследствие дисбаланса тромбоза и активации тромбоцитарных агрегатов. Это приводит к нарушению кровотока и окислительного стресса, что в конечном итоге приводит к гибели костной ткани [14].

Кроме того, COVID-19 вызывает значительные изменения в иммунном ответе организма. Гиперактивность иммунной системы может способствовать развитию васкулитов и ускоренному разрушению костей. Как результат, происходит формирование патологических очагов некроза в области основания черепа.

Понимание патогенеза асептического некроза основания черепа, развившегося после COVID-19, имеет большое значение для диагностики и лечения этого осложнения.

Цель: анализ имеющихся литературных данных о механизме развития асептического некроза, как постковидного осложнения.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в базах данных eLIBRARY, PubMed, Scopus. Глубина поиска – 5 лет. Отобраны публикации, касающиеся патогенеза асептического некроза после перенесенного COVID-19.

Результаты и обсуждение: механизм развития до сих пор остается недостаточно изученным. Однако, некоторые предположения могут помочь в понимании этого процесса.

Остеонекроз (ОН) – поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающее в ответ на нарушение в ней кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости. Такие изменения могут вызывать коллапс поверхности кости. Чаще под ОН понимают поражение субхондральных отделов кости, однако ОН может затрагивать различные отделы. ОН тазобедренных, коленных суставов, черепа и других более редких локализаций возникает примерно у 20 тыс. человек в год. [9, 10]

Асептический некроз характеризуется гибелью костной ткани без воспалительного процесса. Предполагается, что после инфекции COVID-19 возможно нарушение кровообращения и образование тромбов в микрососудистой системе основания черепа. Это может привести к нарушению поступления кислорода и питательных веществ в ткани черепной коробки [14].

Кроме того, COVID-19 может вызывать системные изменения в организме, такие как гипоксия и дисбаланс иммунной системы. Эти факторы могут способствовать развитию асептического некроза путем нарушения регенерации и ремоделирования костной ткани [5].

Дополнительно, возможны эффекты самого вируса на клетки костной ткани. Исследования показали наличие выраженной экспрессии рецептора ACE2, который экспрессируется эндотелиальными клетками не только в легких, но и во многих других органах и тканях, и используется вирусом для проникновения в клетки, что приводит

к поражению сосудов через развитие коагулопатии и обширного воспалительного синдрома [4].

Кроме того, проникая в организм, вирус SARS-CoV индуцирует экспрессию гена TRIM55 убиквитинлигазы E3 в гладкомышечных клетках сосудов, что, в свою очередь, приводит к воспалению сосудистой стенки и агрегации лейкоцитов. В сочетании с гиперкоагуляцией перечисленные отклонения могут стать причиной микротромбоза и развития остеонекроза костей дистальнее места обструкции артерии. Помимо прямого проникновения вируса в эндотелий сосудов усугубляет поражение, в том числе и костной ткани, общее воспаление и цитокиновый шторм при SARS-CoV-2, как и при SARS-CoV-1 вследствие чрезмерной активации провоспалительных цитокинов: интерферона гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и хемотаксиса T-лимфоцитов в очаг воспаления, вызванных иммунным ответом. В этой ситуации следствием микротромбоза и прямого повреждения сосудов вирусом может быть развитие асептического некроза [1, 4].

Однако это не единственный механизм развития остеонекроза при COVID-19. Большее влияние на риск асептического некроза при COVID-19 оказывает прием глюкокортикоидов [11]. Их использование при COVID-19 основано на потенциальном преимуществе перед другими препаратами в снижении иммунопатологического повреждения тканей и раннем провоспалительном ответе за счет подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α и IFN- γ , и миграции лейкоцитов к участкам воспаления, что препятствует развитию «цитокинового шторма». Негативная реакция организма на прием глюкокортикоидов проявляется вскоре после выздоровления от COVID-19. [8] Степень снижения костной массы в значительной степени зависела от дозы и продолжительности приема кортикостероидов, которые были основной терапией, направленной на уменьшение воспаления во время начальной инфекции и последующего раннего периода реабилитации и восстановления. Частота использования глюкокортикоидов у тяжелых пациентов с COVID-19 колеблется в различных лечебных учреждениях от 28 до 70%. Такое широкое применение глюкокортикоидов при COVID-19 основано на положительном опыте их использования у пациентов с атипичной пневмонией во время эпидемии SARS-Co-V. Многоцентровые исследования показали, что раннее введение дексаметазона может сократить продолжительность искусственной вентиляции легких и общую смертность у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. В то же время кортикостероиды являются предрасполагающим фактором развития аваскулярного некроза, оказывая на кость как прямое, так и опосредованное негативное влияние. Под влиянием глюкокортикоидов увеличивается апоптоз остеобластов и остеоцитов, активируются остеокласты за счет их влияния на систему RANKL и DKK-1 сигнальных белков. Неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на костную ткань проявляется и через их включение в липидный обмен. Накопление липопротеидов низкой плотности, образование жировых эмболов, в свою очередь, приводит к закупорке периферических кровеносных сосудов и, как следствие, к ишемическому некрозу костной ткани. Свободные жирные кислоты, образующиеся при гидролизе жировых эмболов, повреждая эндотелиальные клетки капилляров, вызывают диффузный васкулит и внутрисосудистую коагуляцию, что усугубляет ишемический некроз костной ткани [1,

4].

Клинические проявления асептического некроза основания черепа у пациентов с COVID-19: клинические проявления асептического некроза основания черепа у пациентов с COVID-19 могут быть разнообразными и зависят от стадии заболевания. В начальном периоде пациенты могут испытывать головные боли, головокружение и слабость. Постепенно, с развитием некротического процесса, появляются болевые ощущения в области основания черепа, которые усиливаются при наклоне или повороте головы [2].

Помимо этого, у пациентов может возникать нарушение чувствительности в области лица и шейного отдела, а также изменение функций кистей рук. Некоторые пациенты могут жаловаться на затрудненное дыхание и проблемы с координацией движений.

Диагностика и лечение: диагностика и лечение асептического некроза основания черепа у пациентов, перенесших COVID-19, представляет собой сложную задачу для медицинского сообщества. Патогенез этого заболевания после инфекции COVID-19 связан с множеством факторов, включая иммунные реакции организма и прямое воздействие вируса на кровеносные сосуды.

Для диагностики асептического некроза основания черепа у пациентов с COVID-19 необходимо проведение комплексного обследования, включающего клинический осмотр, рентгенографию черепа и МРТ-исследование. При подтверждении диагноза требуется назначение соответствующей терапии, которая включает консервативные методы (нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапия) или хирургическое вмешательств [13].

Лечение этого состояния требует индивидуального подхода и сочетания консервативных и хирургических методов. Консервативное лечение может включать применение противовоспалительных препаратов, а также физиотерапевтические процедуры для улучшения кровообращения и стимуляции регенерации тканей [15].

В некоторых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство, например, при развитии осложнений или отсутствии эффекта от консервативного лечения. Хирургические методы могут включать резекцию некротической ткани и реконструкцию поврежденных костей с использованием имплантатов [12].

Выводы: Асептический некроз, развивающийся после COVID-19, представляет собой серьезное осложнение, которое требует дополнительных исследований и внимания со стороны медицинского сообщества. Патогенез этого осложнения включает воспалительные и сосудистые факторы, которые могут быть вызваны вирусом SARS-CoV-2. Понимание механизмов развития асептического некроза может помочь в разработке более эффективных методов лечения и профилактики.

Литература

1. ОСТЕОНЕКРОЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) /Торгашин А.Н., Родионова С.С. // Травматология и ортопедия России. - 2022. Т. 28. - № 1. - С. 128-137.

2. АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ КОСТЕЙ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ КОВИДНОЙ ИНФЕКЦИИ / Баракат М.Ф., Мельцер Р.И // Sciences of Europe. - 2022. № 89-1 (89). - С. 23-25.
3. АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ КОСТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 / Ирисметов М.Э., Давронов А.А., Каримов Х.М., Кобиллов Р.К., Хошимов А.Р., Холматов Б.У. //В сборнике: VI Пироговский травматологов форум ортопедов, посвящённый 50-летию кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова. Сборник материалов форума. Казань - 2021. - С. 76.
4. ОСТЕОНЕКРОЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 /Тарадина В.В., Саламатина А.А., Тазабек К.Н., Максутов Н.А. // В сборнике: МОЛОДЫЕ УЧЁНЫЕ РОССИИ. сборник статей XVI Всероссийской научно-практической конференции. Пенза, - 2022 - С. 234-237.
5. АСЕПТИЧЕСКИЙ ОСТЕОНЕКРОЗ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 /Гурьянова М.А. //В книге: Санкт-Петербургские научные чтения-2022. Сборник тезисов IX Международного Молодежного Медицинского Конгресса. Санкт-Петербург, - 2022. - С. 315-316.
6. CORONAVIRUS 2019- nCoV: A BRIEF PERSPECTIVE FROM THE FRONT LINE. Han Q., Lin Q., Jin S., You L. J Infect. 2020;80(4):373-377.
7. EFFICACY AND SAFETY OF CORTICOSTEROIDS IN COVID-19 BASED ON EVIDENCE FOR COVID-19, OTHER CORONAVIRUS INFECTIONS, INFLUENZA, COMMUNITU-ACQUIRED PNEUMONIA AND ACUTE RESPIRATORU DISTRESS SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L.E., Prasad M., Tangamornsuksan W., Rochweg B. et al. CMAJ. 2020;192(27):E756-E767.
8. STEROID INDUCED OSTEONECROSIS: AN ANALYSIS OF STEROID DOSING RISK. AUTOIMMUN REV. Powell C., Chang C., Naguwa S.M., Cheema G., Gershwin M.E. 2010;9(11):721-743.
9. THE INCIDENCE AND NATURAL HISTORY OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN THE ELDERLY. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. Arthr Rheum 1995;38:1500–5.
10. RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF OSTEOARTHROSIS. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Ann Rheum Dis 1957;16:494–502.
11. OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD: ETIOLOGY, IMAGING AND TREATMENT. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Eur J Radiol 2007;63(1):16–28.
12. ПОЛИФОКАЛЬНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ КОСТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19. СРОКИ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ. Торгашин А.Н., Родионова С.С. XII Всероссийский съезд травматологов-ортопедов. Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 2022. С. 921
13. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА КОСТЕЙ В АСПЕКТЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19. Глухов А.В., Лапухин А.О., Гусев С.С. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023. № 3. С. 29-37.

14. АВАСКУЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ КОСТНОЙ ТКАНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ВИДЫ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Каратеев А.Е., Нестеренко В.А., Черникова А.А., Капитонов Д.В., Горелова А.И. Научно-практическая ревматология. 2023. Т. 61. № 2. С. 220-235.
15. ОСТЕОНЕКРОЗ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-ИНФЕКЦИИ. Гурьянов А.М., Речкунова О.А., Гурьянова А.М., Захаров В.В., Глухова Т.В. VI Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов. Тезисы докладов конгресса. Редколлегия: М.А. Макаров [и др.]. Воронеж, 2022. С. 25-27.

УДК 616.092:616.613

Бакшеева Е.Г., Цыбиков Н.Н.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМАХ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Обзор включает анализ литературных данных об изменениях в системах гемостаза и фибринолиза при уролитиазе.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, гемостаз, фибринолиз.

Baksheeva E.G., Tsybikov N.N.

CHANGES IN THE SYSTEMS OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN URINOLYSIS (LITERATURE REVIEW)

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. The review includes an analysis of literature data on changes in the hemostasis and fibrinolysis systems in urolithiasis.

Key words: urolithiasis, hemostasis, fibrinolysis.

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) - хроническое заболевание, которое связано с нарушением обменных процессов в организме и сопровождается образованием конкрементов (уролитов) в органах мочевыделительной системы [1].

В наше время МКБ – одна из самых актуальных проблем в сфере здравоохранения в связи с ростом ее распространенности в среднем на 2,4 % в год [2]. Заболеваемость МКБ среди взрослого населения стабильно растет во всех регионах Российской Федерации, в то время как заболеваемость среди детей остается стабильной [3]. В структуре общей урологической патологии МКБ занимает третье место после инфекций мочевых путей и болезней предстательной железы, составляя от 30 до 40 % (в среднем по России - 34,2%) [4].

В настоящее время уролитиаз признан полиэтиологичным заболеванием. Причины его возникновения традиционно делят на экзогенные и эндогенные. Иногда наблюдается их тесная взаимосвязь, в некоторых случаях возможно четко выделить одну из причин.

К экзогенным причинам относят климат, биогеохимические особенности почв, воды, факторы питания; социальные и другие причины [5]. К эндогенным факторам относятся: генетические факторы, инфекции мочевыводящих путей и их анатомические изменения, приводящие к нарушению оттока мочи, эндокринопатии, метаболические и сосудистые нарушения в организме и почке [6].

Цель. С целью обобщения имеющихся данных об изменениях в системе гемостаза и фибринолиза при уролитиазе был проведен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Поиск исследований проводился с помощью базы данных Scopus, Web of Science, Google Scholar. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки КиберЛенинка и elibrary.ru.

Результаты и их обсуждение. Одна из концепций, объясняющих механизм формирования конкрементов в почках, предложена С.А. Charlton [7]. Согласно данной гипотезе, определяющую роль в литогенезе играет нарушение фибринолитической активности мочи. В обычных условиях содержащийся в моче уромукоид разлагается плазмином, который образуется в результате активации плазминогена ферментом урокиназой. Снижение уровня урокиназы тормозит данный процесс, в результате чего уромукоид становится матрицей, на которую осаждаются соли и образуются конкременты.

За последнее десятилетие все больший интерес появляется к рассмотрению вопросов обнаружения микровезикул в моче. Эта биологическая жидкость имеет ряд преимуществ по сравнению с остальными: она легкодоступна, получить ее можно неинвазивными способами. Более того, наличие специфических веществ, находящихся в микровезикулах, дает возможность ранней диагностики заболеваний мочеполовой системы [8].

В ряде исследований показана также роль других факторов свертывания крови в развитии мочекаменной болезни, однако работ по данной тематике недостаточно. Имеются указания на то, что в патогенезе уролитиаза принимают участие фибрин, формирующийся в почечной лоханке при пиелонефрите [9].

По данным литературы при почечной колике за счет механического повреждения почечной ткани вследствие обструкции высвобождается большое количество вазоактивных медиаторов воспаления (например, тромбоксан А) и факторов роста, что приблизительно через 4 часа от начала приступа приводит к сужению приносящих артериол, снижению почечного кровотока и, как следствие ишемии с последующим повреждением клеток собирательных канальцев [10].

В статье в Е.Т. Голощапова и соавт. зафиксированы результаты по изучению состояния гемостаза и фибринолиза при разных клинических формах уролитиаза. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии гиперкоагуляции и снижения фибринолитической активности мочи у больных с мочекаменной болезнью, причем степень нарушений наибольшая при двустороннем нефролитиазе. Это обстоятельство необходимо учитывать при выборе методов патогенетического лечения и метафилактике камнеобразования [11].

В работе Ключкова В.В. изучалась динамика изменений в системе гемостаза при нефролитиазе характеризуется усилением процесса тромбообразования с одновременным угнетением фибринолитической активности крови и фибринолитической активности мочи, что чревато образованием матриксной основы мочевых конкрементов в почках. Это

связано с тем, что оставшиеся в лоханке и чашечках фибриновые сгустки, не подвергшиеся лизису, уплотняются и адсорбируют на своей поверхности кристаллизующиеся соли, которые становятся ядром конкремента. [12]

Выводы. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о перспективах дальнейшего изучения коагулологических и фибринолитических свойствах мочи у больных уролитиазом. Дальнейшие исследования позволят приблизиться к пониманию роли факторов свертывания и фибринолиза мочи в патогенезе уролитиаза.

Литература

1. Лопаткин, Н.А. Урология. Национальное руководство / Н.А. Лопаткин. - Москва : ГэотарМедиа, 2013. - С. 610–636.
2. Назаров, Т.Х. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение / Т. Х. Назаров, М.А. Ахмедов, И.В. Рычков, К.Е. Трубникова, В.А. Николаев, А.И. Турсунов // Андрология и генитальная хирургия. - 2019. - №3.
3. Каприн, А.Д. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.В. Анохин, Н.К. Гаджиев, В.А. Малхасян, Г.Н. Акопян, М.Ю. Просянкин - Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022; 15(2)10 -17.
4. Клочков, В. В. Система гемостаза крови и мочи в патогенезе мочекаменной болезни / В. В. Клочков и др. // Национальные проекты-приоритеты развития здравоохранения регионов. – 2019. – С. 678-679.
5. Камни почек и мочеточников / Переверзев А. С., Россихин В. В., Илюхин Ю. А., Ярославский В. Л. — Харьков, 2004. — 224 с.
6. Пинхасов, Б.Б. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, И.В. Обухов // Вестник НГУ. - 2011. - Т. 9. - № 2. - С. 36-43.
7. Charlton, C. A. Fibrinolysis and Urolithiasis / C. A. Charlton // Lancet. — 1967. — N 3. — P. 1199–1200.
8. Бакшеева, Е.Г., Цыбиков Н.Н. Диагностическая и прогностическая значимость микровезикул мочи / Е.Г. Бакшеева, Н.Н. Цыбиков. - Урология. – 2018. – С. 166-167.
9. Новоселов, В. П. Экспертная оценка повреждений почки при тупой травме тела / В. П. Новоселов, С. В. Савченко, О. А. Сковчук ; ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Межрегиональная общественная организация "Судебные медики Сибири". - Томск : STT, 2016. - 127 с. : ил.; 21 см. - (Наука и практика судебной медицины. Монографическая серия, ISSN 2542-0550; 2016, вып. 2).; ISBN 978-5-93629-554-6
10. Андрюхин, М.И. Современные методы лечения мочекаменной болезни / М.И. Андрюхин, В.П. Авдошин; Российский университет дружбы народов. - Москва : ФГАОУ ВО Российский ун-т дружбы народов, 2008. - 1 электрон. опт. диск. - – Текст : электронный.
11. Голощапов, Е. Т. Особенности нарушения гемостаза и фибринолиза при различных клинических формах мочекаменной болезни / Е. Т. Голощапов, Г. Б. Лукичѳв, Ю. А. Игнашов // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3. – №. 1. – С. 8-10.

12. Ключков В. В. Система гемостаза крови и мочи в патогенезе мочекаменной болезни / Ключков В. В. и др. // Национальные проекты-приоритеты развития здравоохранения регионов. – 2019. – С. 678-679.

УДК: 616.89-008.454-092

Балданова А.В., Безбородова А.А., Овсянкина Д.А.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия

г. Чита, Россия

Резюме. В статье собраны и рассмотрены основные клинические симптомы депрессий, патофизиологическая основа, а также роль иммунного воспаления в возникновении данного состояния. Депрессивные состояния - это группа расстройств, которые характеризуются классической триадой: снижением настроения (гипотимия), замедлением мышления (брадифрения) и замедлением двигательной деятельности (гипокинезия), но дополнительно данное расстройство может характеризоваться торможением интеллектуальной деятельности, снижением витальных влечений, а также отсутствием получения удовольствия от окружающего мира (ангедония), а также сопровождается соматовегетативными нарушениями. Также присутствуют и другие симптомы, которые могут включать: плохую концентрацию внимания, чувство чрезмерной вины или низкой самооценки, безнадежность в отношении будущего, мысли о смерти или самоубийстве, нарушенный сон, изменения аппетита или веса, чувство сильной усталости или упадка сил. Помимо дефицита моноаминов, нарушения передачи могут также возникать из-за изменений в функции рецепторов, что означает либо изменения в связи между передатчиками и рецепторами, либо изменения в каскаде передачи сигналов ниже по течению. К 2030 г. психические заболевания станут одной из ведущих причин инвалидизации населения планеты. При этом униполярная (монополярная) депрессия будет занимать 2-е место после ишемической болезни сердца среди первых десяти заболеваний неинфекционного генеза, приводящих к инвалидизации или преждевременной смерти, что обуславливает повышенное внимание к изучению этой проблемы на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: депрессия; депрессивное состояние; депрессивное настроение.

THE ROLE OF SOME PATHOGENETIC MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS (LITERARY REVIEW)

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract: The article collects and examines the main clinical symptoms of depression, the pathophysiological basis, as well as the role of immune inflammation in the occurrence of this condition. Depressive states are a group of disorders that are characterized by a classical triad: a decrease in mood (hypothymia), a slowdown in thinking (bradyphrenia) and a slowdown in motor activity (hypokinesia), but additionally this disorder can be characterized by inhibition of

intellectual activity, a decrease in vital drives, as well as a lack of enjoyment from the outside world (anhedonia), and is also accompanied by somatovegetative disorders. There are also other symptoms that may include: poor concentration, feelings of excessive guilt or low self-esteem, hopelessness about the future, thoughts of death or suicide, disturbed sleep, changes in appetite or weight, feeling very tired or exhausted. In addition to monoamine deficiency, transmission disorders can also occur due to changes in receptor function, which means either changes in the communication between transmitters and receptors, or changes in the signal transmission cascade downstream. By 2030 mental illness will become one of the leading causes of disability of the world's population. At the same time, unipolar (monopolar) depression will occupy the 2nd place after coronary heart disease among the first ten diseases of non-infectious genesis, leading to disability or premature death, which causes increased attention to the study of this problem at all levels of medical care.

Keywords: depression, depressive state, depressive mood.

Цель исследования: систематизировать информацию, касающуюся сложного вопроса о механизмах возникновения депрессий и разобраться в основные ее клинические проявления.

Материалы и методы: Проанализированы отечественные и зарубежные научные труды, посвященные различным аспектам депрессивных расстройств. В работе использованы сравнительный, аналитический методы научного исследования. В литературный обзор взяты источники за период 2008–2023 гг.

Полученные результаты. Депрессивные состояния – это группа расстройств, которые характеризуются классической триадой: снижением настроения (гипотимия), замедлением мышления (брадифрения) и замедлением двигательной деятельности (гипокинезия), но дополнительно данное расстройство может характеризоваться торможением интеллектуальной деятельности, снижением витальных влечений, а также отсутствием получения удовольствия от окружающего мира (ангедония), а также сопровождается соматовегетативными нарушениями [5,12].

Также присутствуют и другие симптомы, которые могут включать: плохую концентрацию внимания, чувство чрезмерной вины или низкой самооценки, безнадежность в отношении будущего, мысли о смерти или самоубийстве, нарушенный сон, изменения аппетита или веса, чувство сильной усталости или упадка сил.

Депрессия влияет на все аспекты жизни, включая отношения с семьей, друзьями и обществом. Это может быть результатом проблем в школе, на работе и в семейной жизни.

Депрессивный эпизод можно разделить на легкий, средний или тяжелый в зависимости от количества и тяжести симптомов, а также влияния на функционирование человека.

Существуют различные модели депрессивных эпизодов, в том числе:

1. одноэпизодное депрессивное расстройство, то есть первый и единственный эпизод у человека;
2. рекуррентное депрессивное расстройство, то есть у человека в анамнезе было как минимум два депрессивных эпизода;
3. биполярное расстройство, означающее, что депрессивные эпизоды чередуются с периодами маниакальных симптомов, которые включают эйфорию или раздражительность, повышенную активность или энергию, а также другие симптомы,

такие как повышенная разговорчивость, скачок мыслей, повышение самооценки, снижение потребности во сне, отвлекаемость и импульсивность. безрассудное поведение.

Первая крупная гипотеза депрессии была сформулирована около 30 лет назад и предполагала, что основные симптомы депрессии обусловлены функциональной недостаточностью моноаминергических транснамиттеров головного мозга норадреналина (НЭ), 5-НТ и/или дофамина (ДА), тогда как мания вызвано функциональным избытком моноаминов в критических синапсах головного мозга [8, 9, 10].

Учитывая происхождение норадренергических, серотонинергических и дофаминергических нейронов в головном мозге и их проекции во многие области мозга, становится ясно, что моноаминергические системы ответственны за многие поведенческие симптомы, такие как настроение, бдительность, мотивация, утомляемость и психомоторные расстройства. возбуждение или заторможенность. Нарушение функции и поведенческие последствия депрессии или маниакального состояния могут возникнуть в результате изменения синтеза, хранения или высвобождения нейротранснамиттеров, а также из-за нарушения чувствительности их рецепторов или функций субклеточных мессенджеров [10].

Помимо дефицита моноаминов, нарушения передачи могут также возникать из-за изменений в функции рецепторов, что означает либо изменения в связи между передатчиками и рецепторами, либо изменения в каскаде передачи сигналов ниже по течению. Как для норадренергической, так и для серотонинергической системы к настоящему времени идентифицировано множество рецепторов, каждый из которых классифицируется в соответствии с его фармакологическими или молекулярными характеристиками. Передача НЭ регулируется через α - или β -адренорецепторы и их различные подтипы, обладающие одинаковыми фармакологическими свойствами в мозге и на периферии [6].

В последние годы исследователи сосредоточили внимание на роли иммунного воспаления при депрессии [7]. Иммунологические механизмы все чаще вовлекаются в патогенез депрессивных симптомов [2]. Активация периферической иммунной системы постоянно связана с депрессией [11]. Биологические показатели, связанные с иммунной системой, могут служить обоснованной мишенью для лечения антидепрессантами [6]. Все больше данных позволяют предположить, что сигнальные пути TLR4/NLRP3 могут стать новыми мишенями для развития и лечения депрессии. Воспалительный комплекс белка 3 семейства NOD-подобных рецепторов (NLRP3) играет решающую роль в патогенезе и развитии воспаления и иммунного ответа [13]. После активации NLRP3 приводит к созреванию провоспалительных цитокинов про-IL-1 β и про-IL-18 [10]. Предполагается, что окислительный стресс активирует воспаление NLRP3 и способствует нейровоспалению [13]. Новый аспект процесса иммунного воспаления в ответ на стресс и депрессию: воспаление NLRP3 является ключевым молекулярным механизмом, который переводит психологические стрессовые стимулы в воспалительные реакции [4].

Однако не у всех пациентов с депрессией периферическое воспаление будет в одинаковой степени [3]. Помимо недавно выдвинутой теории иммунного воспаления, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной (HPA) оси [9], дефицит

нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [8] и дефицит дофамина (DA) были проявляются в возникновении и развитии депрессии [1]. Но механизмы, лежащие в основе этих отклонений между реактивными и эндогенными подтипами депрессии, оставались неясными.

Более глубокое понимание того, как периферические биомаркеры связаны с некоторыми аспектами гетерогенности, охватываемыми различными подтипами депрессии, может стать важным шагом на пути к механистически стратифицированному лечению депрессии

Депрессия тесно связана с физическим здоровьем и зависит от него. Многие факторы, влияющие на депрессию (например, отсутствие физической активности или вредное употребление алкоголя), также являются известными факторами риска таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и респираторные заболевания. В свою очередь, люди с этими заболеваниями также могут испытывать депрессию из-за трудностей, связанных с управлением своим состоянием.

Заключение: Таким образом, можно сделать заключение о том, что депрессивные расстройства довольно распространены в популяции, как среди женщин, так и среди мужчин и охватывает всего человека в целом. Также стоит отметить, что клиническая картина включает не только классическую триаду, но и дополнительные симптомы. А при рассмотрении патофизиологической картины можно заметить, что не только моноамины участвуют в развитии заболевания.

Литература

1. Воробьева О.В., Пилипович А.А., Фатеева Виктория Вячеславовна Влияние эндотелиального воспаления на депрессию у пациентов с церебральной микроангиопатией: проспективное исследование // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – №1. – С.6–7. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-endotelialnogo-vozpалeniya-na-depressiyu-u-patsientov-s-tserebralnoy-mikroangiopatiey-prospektivnoe-issledovanie> (дата обращения: 16.10.2023).
2. Гаранина Екатерина Евгеньевна, Мартынова Екатерина Владимировна, Иванов Константин Яковлевич, Ризванов Альберт Анатольевич, Хайбуллина Светлана Францевна Инфламмасоммы: Роль в патогенезе заболеваний и их терапевтический потенциал // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2020. – №1. – С.9–10. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/inflammasomy-rol-v-patogeneze-zabolevaniy-i-terapevticheskiy-potentsial> (дата обращения: 16.10.2023).
3. Гольдин Б.Г., Гольдина И.А. Цитокины в этиологии и патогенезе депрессии // Образовательный вестник «Сознание». – 2017. – №11. – С.4–5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-v-etilogii-i-patogeneze-depressii> (дата обращения: 15.10.2023).
4. Гуменюк Л.Н., Белоус В.В., Блинова Е.В. Современные представления о роли провоспалительных медиаторов в патогенезе депрессии // Таврический журнал психиатрии. – 2017. – №4 – С.3–4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-rol-i-provospalitelnyh-mediatorov-v-patogeneze-depressii> (дата обращения: 18.10.2023).

5. Зыкова Ю.В., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы // Врач. – 2021. – №4. – С.4–6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neurotroficheskiy-faktor-golovnogo-mozga-kak-indikator-zabolevaniy-tsentralnoy-nervnoy-sistemy> (дата обращения: 10.10.2023).
6. Ключник Татьяна Павловна, Сарманова Зоя Викторовна, Субботская Нелли Викторовна, Бархатова Александра Николаевна Системные иммунные реакции при эндогенных депрессиях // Российский психиатрический журнал. – 2015. – №5. – С.5–6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnye-immunnye-reaktsii-pri-endogennyh-depressiyah> (дата обращения: 16.10.2023).
7. Крылов Владимир Иванович, Зиатдинов Гумар Махмутович Психогенные и эндогенные депрессии в рамках рекуррентного депрессивного расстройства: клинический случай // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – №1. – С.3–4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihogennye-i-endogennye-depressii-v-ramkah-rekurrentnogo-depressivnogo-rasstroystva-klinicheskiy-sluchay> (дата обращения: 15.10.2023).
8. Lisitsyna T.A., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L., Veltishchev D.Y., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Zeltyn A.E., Krasnov V.N., Gerasimov A.N., Tallerova A.V., Kovalenko L.P., Durnev A.D. выраженность усталости и ее связь с депрессией, болью, активностью при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. – 2013. – №5. – С.5–6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyrazhennost-ustalosti-i-ee-svyaz-s-depressiey-bolyu-i-vospalitelnoy-aktivnostyu-pri-revmatoidnom-artrite> (дата обращения: 16.10.2023).
9. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия // Российский психиатрический журнал. – 2018. – №2. – С.5–6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-neurobiologicheskie-aspekty-patogeneza-trevozhnoy-depressii-i-antiglyukokortikoidnaya-farmakoterapiya> (дата обращения: 16.10.2023).
10. Узбеков М. Г. Нейрохимические аспекты взаимосвязи моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – №2. – С.5–7. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neurohimicheskie-aspekty-vzaimosvyazi-monoaminergicheskikh-i-gormonalnoy-sistem-v-patogeneze-trevozhnoy-depressii> (дата обращения: 16.10.2023).
11. Узбеков Марат Галиевич окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – №3. – С.8–9. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/okislitelnyy-stress-i-depressiya-voprosy-patogeneza> (дата обращения: 16.10.2023).
12. Хох И.Р., Алексеева Т.Ю. основные различия эндогенной и психогенной депрессии и их методология // Вестник магистратуры. – 2020. – №1-1 – С.2–3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-razlichiya-endogennoy-i-psihogennoy-depressii-i-ih-metodologiya> (дата обращения: 16.10.2023).

13. Циркин В. И., Багаев В. И., Бейн Б. Н. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. – 2010. – №1. – С.5–6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-dofamina-v-deyatelnosti-mozga-obzor-literatury> (дата обращения: 14.10.2023).

УДК: 616 – 092.4 – 008 : 612.751.3

Балышева А.С., Мельченко Н.И., Стуров В.Г.

**Оценка состояния эндотелия в рамках синдрома постковидного
микротромботического ремоделирования**
*Институт медицины и психологии В.Зельмана ФАГОУ «Новосибирский
национальный исследовательский государственный университет»
МинОбрНауки РФ*

Резюме. Пандемия XXI века – COVID-19 – незабываемая пандемия, сохраняющая свою актуальность и до сегодняшнего дня, открыла новые, ранее неизученные аспекты патогенеза множества патологических состояний, включая и патологию эндотелиальной выстилки сосудов. Роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе COVID-19 была предложена на основании данных лабораторных исследований и аутопсии, хотя первоначально ее рассматривали только как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Текущие исследования эндотелиальной дисфункции при инфекции SARS CoV-2 выдвигают на первый план ее патофизиологию через эффекты прямого повреждения эндотелия, вызванного вирусом, неконтролируемого иммунного и воспалительного ответа, несбалансированного гомеостаза коагуляции и их взаимодействий, приводящих к порочному кругу, усугубляющему течение как самого COVID-19, так и его осложнений в виде постковидного синдрома.

Ключевые слова: Эндотелиальная дисфункция, COVID-19, постковидный синдром, фактор фон Виллебранда

Balysheva A.S., Melchenko N.I., Sturov V.G.

**Assessment of the state of the endothelium in the framework of the syndrome of post-
COVID-19 microthrombotic remodeling**
*Institute of Medicine and Psychology V.Zelman FAGOU "Novosibirsk National Research
State University" Ministry of Education and Science of the Russian Federation*

Resume: The pandemic of the 21st century - COVID-19 - an unforgettable pandemic that remains relevant to this day, has opened up new, previously unexplored aspects of the pathogenesis of many pathological conditions, including the pathology of the endothelial lining of blood vessels. A role for endothelial dysfunction (ED) in the pathogenesis of COVID-19 has been proposed based on laboratory and autopsy data, although it was initially considered only as an acute respiratory distress syndrome (ARDS). Current research on endothelial dysfunction in SARS CoV-2 infection highlights its pathophysiology through the effects of direct virus-

induced endothelial injury, uncontrolled immune and inflammatory response, unbalanced coagulation homeostasis, and their interactions leading to a vicious circle that exacerbates the course of both COVID-19 itself and its complications in the form of post-COVID syndrome.

Key words: Endothelial dysfunction, COVID-19, post-COVID syndrome, von Willebrand factor.

Кластер вызванных пневмоний неизвестного происхождения с провинции рынка Ухань (провинция Хубэй, Китай), распространившийся по всему миру, начиная с конца 2019 года навсегда останется в истории [1]. Заболевание с высокой скоростью распространяется от человека к человеку.

Клинический диагноз основывается на симптомах и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР).

При проникновении COVID-19 реакция организма хозяина может варьироваться от бессимптомного носительства до тяжелой формы, и привести к летальному исходу. Основной причиной летальности становится синдром острой дыхательной недостаточности. Респираторная инфекция с выраженным воздействием на гемостаз и систему кровообращения легла в основу сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного COVID-19.

Растущее количество литературных данных свидетельствует о том, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к множественным случаям эндотелиальной дисфункции, включая снижение биодоступности оксида азота (NO), окислительный стресс, повреждение эндотелия, гиперпроницаемость, воспаление/адгезию лейкоцитов, эндотелиальные нарушения, эпителиально-мезенхимальный переход, и, наконец, гиперкоагуляцию, индуцирующую развитие тромбо-эмболических осложнений. Таким образом, COVID-19 считается микрососудистым и эндотелиальным заболеванием в рамках развития «цитокинового шторма» [2].

На сегодняшний день реалии клинической медицины ставят глобальную задачу перед врачами-гематологами, кардиологами, пульмонологами, инфекционистами, иммунологами и другими узкими специалистами, в новых терапевтических подходах лечения как самой короновиральной инфекции, так и ее грозных осложнений, в т.ч. постковидного синдрома (ПКС).

Определено, что в основе патогенеза COVID-19 у пациентов в тяжелом состоянии лежит «цитокиновый шторм», который в свою очередь может привести к неблагоприятному и летальному исходу. В процессе активно задействованы цитокины: 1β (IL- 1β), интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Противовоспалительные цитокины могут вырабатываться клетками: макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, как ответ на различные патологические состояния, при которых включается врожденная иммунная система. Клиническое исследование показало [9], что уровень цитокинов IL- 1β , IL-7, IL-9, IL-10 и TNF- α у пациентов с подтвержденным заболеванием был повышен, а у пациентов с летальным исходом был значительно повышен уровень IL-6.

В исследованиях недавнего времени определен и другой механизм, не менее важный чем «цитокиновый шторм», такой как дисфункция эндотелиальных клеток. При

данном патологическом состоянии можно наблюдать состояние гиперкоагуляции и патологического ангиогенеза. Дисфункция ЭК, вызванная состоянием гиперкоагуляции, может быть вариантом изменения уровней показателей, таких как ингибитор активатора пламиногена 1 (PAI-1), фактор фон Виллебранда (vWF), растворимый тромбомодулин (TM), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Исследования показали, что эти тромботические нарушения связаны с тяжестью течения заболевания, а также с летальным исходом при COVID-19 [3].

Функция эндотелиальных клеток (ЭК) – поддержание вязкости крови при тромбоэмболических процессах, а при гемостазе формирование коагуляция. В данном случае ЭК принимают двойственную функцию в механизме свертывания крови. ЭК участвуют в образовании сгустка и предотвращают тромбоэмболические осложнения в органах и конечностях тела, участвуют в вязкости, зависимой от условий.

Тромбоциты при повреждении сосудов соприкасаются стромбином, вазоконстрикторами и стимуляторами тромбоцитов – Тромбоксаном А₂, аденозиндифосфатом. Влияние факторов на тромбоциты внутри сосуда приводит к агрегации тромбоцитов и сосудистой компрессии – необходимое условие на поврежденном участке для разрешения осложнения. Участки, которые без повреждения должны иметь защиту от каскада коагуляции, при помощи фермента экто – АТФазы происходит разделение аденозиндифосфата от аденозинтрифосфата. Аденозиндифосфат снижаясь как вещество, больше не способен принимать участие в активации тромбоцитов. Находящиеся рядом ЭК без повреждения принимают участие в процессе вазодилатации и производят агрегацию тромбоцитов при высвобождении оксида азота, простагландина I₂. Простагландины в свою очередь воспроизводятся в ЭК под воздействием циклооксигеназы тромбоцитов, образуя тромбоксан А₂ на субстрат из арахидоновой кислоты [4]. При ингибировании каскада коагуляции на неповрежденных участках может снизиться синтез тромбина. Антитромбин, белок С, TFPI (ингибитор пути тканевого фактора) в здоровых ЭК способны предотвратить синтез тромбина, и в дальнейшем, исключить каскад коагуляции. TFPI, знакомый как ингибитор внешнего пути, синтезирующийся ЭК и гладкомышечными клетками, так же как и обнаруженный ингибитор фактора Ха и фактора VIIa, расположены на поверхности данных клеток, находятся в плазме крови в небольших количествах, ранее связанных с ЛПНП. Нейтрализовать различные факторы свертывания такие как тромбин, XI, X фактор способен гепарансульфат связанный с антитромбином А1. Тромбомодулин, находящийся на поверхности ЭК способен улавливать тромбин, снижать ферментативную активность и подавлять факторы V, VII [5]. Кофактором белка С может выступать белок S, он же участвует в активации факторов V и VIII [6].

Согласно данным, о теории возникновения интервагинального ангиогенеза при COVID-19, на него влияют динамические факторы такие как: VEGF, тканевая и органная гипоксия, ангиопоэтины.

В зарубежном исследовании Askermann M. S. (2020) [7] был проведен анализ семи человек с летальным исходом от COVID-19 и пациентов с летальным исходом от гриппа, а также группой здоровых лиц. Сравнивали пациентов с летальным исходом, которые не подвергались ИВЛ, и группу лиц, которые были интубированы. Предположительно, искусственная вентиляция легких влияет на микроциркуляторную дисфункцию и

ангиогенез. По мнению авторов, различия между группами так же были связаны со стадиями, так как имелись различия с группой лиц, перенесших грипп, у них было выраженное диффузно-альвеолярное повреждение. Исследование показало, что была изменена ангиоархитектоника легких с заметным изменением сосудов мелкого калибра. Было отмечено, что капилляры легких у пациентов с летальным исходом от COVID-19 демонстрируют цилиндрические микроструктуры в просвете капилляров, что доказывает инвагинальный ангиогенез при COVID-19. Особенность инвагинального ангиогенеза в том, что он протекает более оперативно, чем прорастание ангиогенеза в изменение сосудистых сплетений, оптимизируя изветвления инвагинального сосудистого сплетения, упрощая микроангиоархитектонику, путем обхода закупоренных или неэффективных ветвей. Но все же стоит с осторожностью относиться к выводам, так как выборка пациентов с летальным исходом мала по разнообразию вариаций [8,9].

При COVID-19 у больных наблюдается повреждение эндотелия, непроходимость, которую невозможно наблюдать у пациентов, перенесших грипп. В ходе исследования [10] обнаружили высокую регуляцию ангиогенных маркеров FGF2 (фактор роста фибробластов 2), HIF1 α (фактор, индуцируемый гипоксией α), RBPJ (белок, связывающий сигнал рекомбинации для области иммуноглобулина карпа J), NOS3 (эндотелиальная синтаза оксида азота 3), PDGFA (субъединица A фактора роста тромбоцитарного происхождения), WNT5A (белок Wnt-5a), VEGFA (Фактор роста эндотелиальных сосудов) и CTNNB1 (бета-катенин 1). HIF1 α при COVID-19 может свидетельствовать о результате снижения кровотока, так как в кровеносном русле происходит формирование тромбов. При исследовании HIF-1 α -VEGFA-VEGFA2 было обнаружено патологическое ремоделирование сосудистого русла при помощи инвагинации. В свою очередь ингибирование прорастающего ангиогенеза в уже существующих сосудистых сплетениях индуцирует инвагинальный ангиогенез. Из чего следует, что при RBPJ может происходить ангиогенез при подавлении сигналов Notch. Анализ секвенирования показал, что активация маркеров CD34 (мембранный белок, молекула межклеточной адгезии), HMOX1 (ген гемооксигеназы 1), SMA (антитела к гладкой мускулатуре), CALD1 (ген, кодирующий белок caldesmon), ANGPT (ангиопоэтин 1), CTNNB1, NG2 (полидендрциты), SULF2 (Внеклеточная сульфатаза), TEM8 (опухолевый эндотелиальный маркер 8), PECAM1 (Молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов), F8 (фактор свертывания крови VIII), CXCR4 (рецептор хемокинов 4) может производиться опухолевыми клетками подобно инвагинальному ангиогенезу среди пациентов с COVID-19. Чаще в легких пациентов была обнаружена активация HMOX1 и CTNNB1 [10].

Прогрессирующая дыхательная недостаточность, увеличение сосудистого русла в легких напрямую связаны с инвагинацией и ремоделированием сосудов при COVID-19.

Так в недавнем исследовании M. Askermann [10], представил в своем исследовании гипотетическую модель прогрессирования ИА в четырех стадиях (рис1).

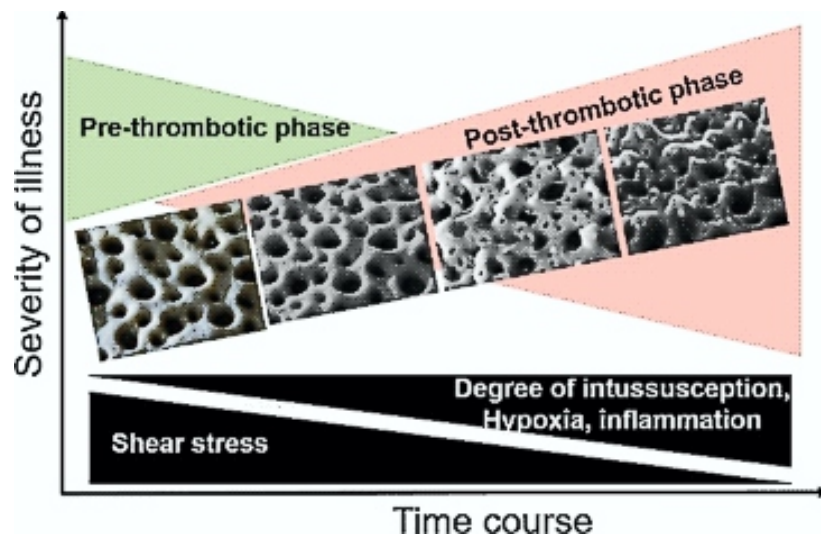


Рисунок 1. Гипотетическая модель прогрессирующего инвагинального ангиогенеза в легких пациентов с COVID-19: изображения представляют собой мучную конструкцию художественного впечатления, основанную на наблюдениях Ackermannetal (цит. По (Ackermann, 2020)). [10]

Таким образом, сложность и многогранность патогенеза эндотелиальной дисфункции еще предстоит досконально изучить исследователям.

Цель исследования: оценить состояния эндотелия в рамках синдрома постковидного микротромботического ремоделирования сосудов.

Дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 300 пациентов, которые обращались в «Центр персонализированной медицины» в период с октября 2020 по февраль 2022 года.

Среди 300 пациентов с подтвержденным заболеванием SARS-CoV-2, были отобраны 32 (11%) пациента, которые подходили под критерии включения. Данная группа пациентов были разделена на две. 17 (5,6%) человек в первую группу и 15 (5%) человек во вторую. **1-ю группу (основную)** – n=17, составили пациенты с клиническими жалобами и симптомами постковидного синдрома (ПКС).

2-ю группу (сравнения) – n=15, формировали пациенты без клинических жалоб (ПКС), имеющие сдвиги в клинико-биохимических тестах, перенесшие COVID-19.

3-ю группу (контрольная) – n=8, была сформирована из условно здоровых людей, сотрудников клиники Холдинга ЦНМТ, проходившие плановое диспансерное обследование.

Таким образом, в основное исследование было включено 32 пациента, средний возраст составляет 45,7 лет. Гендерное разделение выявило: 15 (47%) пациентов мужского и 17 (53%) пациентов женского пола.

Ниже представлены критерии включения и исключения в исследование (табл.1) Набор пациентов проводился на базе «Центра персонализированной медицины». Лабораторные тесты выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории «Центра персонализированной медицины».

Критерии включения и исключения в исследование

Группа	Критерии включения	Критерии исключения
<p>Группа №1 - Основная пациенты с клиническими жалобами и симптомами постковидного синдрома (ПКС) N=17</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Позитивный ПЦР на SARS-CoV-2 не менее 3 мес. назад 2. Предъявляющие жалобы на астено-вегетативный компонент постковидного синдрома (установленный согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ), 3. Имеющие лабораторные маркеры системного воспаления: Гиперферритинемия (более 110 мкг/л), повышение СРБ более 50 г/л) 4. Перенесенный COVID-19 (давностью не более 24 месяцев) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст >80 лет, 2. Аутоиммунные и ревматологические заболевания 3. Беременные 4. Лимфо- и Миелопролиферативные заболевания 5. ХБП II-III ст. 6. Декомпенсированная патология почек и печени
<p>Группа №2 – Сравнения N=15 пациенты без клинических жалоб (ПКС), имеющие сдвиги в клинико-биохимических тестах, перенесшие COVID-19.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие патогномичных жалоб ПКС 2. Отсутствие клинических признаков явного постковидного синдрома 3. Гиперферритинемия (70-109 мкг/л), повышение уровня СРБ (более 30 мкг/л) 4. Перенесенный COVID-19 (давностью не более 24 месяцев) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст < 18 и > 80 лет 2. Сахарный диабет I и II типов 3. Пациенты после операции (Резекция желудка, кишечника, удаление опухолей ОБП и малого таза) 4. Декомпенсированная ХСН III-IV ст.
<p>Группа №3 - контрольная N=8</p>	<p>Условно здоровые лица, проходившие плановую диспансеризацию без соматического паритета.</p>	

Всем пациентам были исследованы показатели: ОАК (Hb, RBC, HCT), ферритин, СРБ, PLT, гепсидин-25, D-димер, фактор фон Виллебранда, агрегация тромбоцитов с ристомидином, агрегация тромбоцитов с коллагеном в лаборатории ООО «Центра персонализированной медицины».

На проведение настоящего исследование получено согласие Локального Этического комитета клиники «Центр персонализированной медицины» Холдинга ЦНМТ СО РАН (протокол №28 от 13.09.2022 г.)

В исследование были включены пациенты с перенесенным COVID-19 (давностью не более 24 месяцев) и разных возрастных групп, всего n=32, и здоровые люди для контроля N=8.

Методы лабораторного исследования: общеклинические обследования (ОАК), ферритин, гепсидин-25, s-TFR, агрегатограмма тромбоцитов, оценка активности фактора

Виллебранда.

Агрегация тромбоцитов является показателем в оценке нарушений гемостаза. Повышение агрегации тромбоцитов относится к механизмам патогенеза развития, прогрессирования и осложнений сердечно - сосудистых заболеваний [11].

Агрегация ТР и оценка активности vWF проводились на лазерном агрегометре (Chrono Log 590-2D (фирмы Chrono Log Corp., USA).

Индукторы агрегации отечественных фирм Технология Стандарт и НПО РЕНАМ в субпороговых концентрациях: ристомин/ристокетин (ristomycin/ristocetin) 5 мкг/мл, коллаген (*collagen*) – 10 мкг/мл. Калибровка полуоткрытой аналитической системы прибора проводилась на отечественных реагентах в сложившихся политико-экономической ситуации импортонезависимости в РФ.

Статистическая оценка достоверности показателей рассчитывались по следующим параметрам: средняя арифметическая величина и ее ошибка ($M \pm m$); среднеквадратическое отклонение от среднего (σ); критерий Стьюдента (t) с определением достоверности различий (p) Значимость различий качественных характеристик оценивали с использованием непараметрического критерия Стьюдента (p) и критерия Манна-Уитни (U) для малых выборок. Для всех статистических расчетов при p -value $< 0,05$ результат считали статистически достоверным.

В исследовательской работе были рассмотрены показатели ОАК (Hb, RBC, HCT), ферритин, СРБ, PLT, гепсидин-25 и D-димеры у всех трех групп наблюдаемых.

В табл. 2 приведены показатели пациентов 1 группы с клиническими жалобами и симптомами постковидного синдрома (ПКС), с контрольной группой (условно здоровые люди, без соматического паритета). Остановимся на основных показателях:

Повышение D-димера показывает активность процесса тромбообразования, в группе 1 данный показатель составляет $316,45 \pm 21,03$, а в группе контроля $208 \pm 38,24$, что составляет достоверную разницу и соответствует картине осложнения после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. СРБ является маркером воспаления, очень важным при COVID-19, он так же повышен в группе 1 и составляет $7,6 \pm 0,35$, по сравнению с контрольной группой $2,93 \pm 0,69$. RBC, Гепсидин- 25, PLT, фактор фон Виллебранда, агрегация с коллагеном/ристоминином показывают достоверную разницу данных в двух группах, что доказывает Коэффициент достоверности Стьюдента.

Показатели Hb, HCT и ферритина в сравниваемых группах статистически не значимы. Данные показатели проиллюстрированы в таблице 2. Средние значения показателей, группы пациентов 1 и группы контроля.

Средние значения показателей, группы пациентов 1 и группы контроля, с ошибками средних значений, Критерии Манна-Уитни и коэффициентом достоверности Стьюдента. (* $p < 0,05$ – есть достоверная разница)

Исследуемые параметры	1 группа (N=17)	Группа контроля (N=8)	Критерий Манна-Уитни (U), коэф. Достоверности Стьюдента (p)
Гемоглобин (Hb), г/л	129,88±4,48	128,5±3,47	U=61 P>0,05
RBC, млрд/л	5,79±0,32	4,68±0,14	U=25,5 P<0,05
HCT, %	46,47±1,49	42,95±1,41	U=44,5 P>0,05
Ферритин, мкг/л	95,91±18,73	70,44±14,97	U= 55 P>0,05
Гепсидин- 25, нг/мл	40,21±2,81	24,92±5,14	U= 27 P<0,05
СРБ, г/л	7,6±0,35	2,93±0,69	U=24,5 P<0,05
D-димер, нг/мл	316,45±21,03	208±38,24	U=26,5 P<0,05
PLT, тыс/мкл	329,53±27,1	222±21,45	U=27 P<0,05
Агрегация с коллагеном, %	67,5±2,2	44,9±0,9	U=0 P<0,05
Агрегатограмма с ристомицином, %	74,6±2,3	52,5±0,6	U=8 P<0,05
ЛПВП, мМ/л	1,8±0,05	2,4±0,14	U=24 P<0,05
ЛПНП, мМ/л	3,4±0,16	3,06±0,15	U=35 P>0,05
Активность vWF, %	179,8±25	102,5±1,7	U=20,5 P<0,05

Как известно, инфекция SARS-CoV-2 вызывает повреждение клеток эндотелия сосудов. Вирус влияет на общую сосудистую сеть внелегочных систем: прямо (вирусная инфекция) или косвенно (цитокиновый шторм), вызывая дисфункцию эндотелия и полиорганное повреждение [12].

У пациентов с COVID-19 повышена секреция множественных маркеров активации/дисфункции эндотелия, таких как D-димер (маркер коагулопатии и системного тромбоза), vWF (основной компонент пути свертывания крови и медиатор сосудистого воспаления).

Так же мы произвели пробу агрегации тромбоцитов с коллагеном и ристомицином. Данный анализ необходим для оценки адекватной функции тромбоцитов и способности поддерживать процессы гемостаза.

В нашем исследовании пациенты были разделены на три группы: пациенты с постковидным синдромом без клинических жалоб и симптомов, пациенты с постковидным синдромом с жалобами и симптомами и контрольная группа (условно здоровые).

На основании полученных данных определено, что у пациентов с поздним ПКС имеются сдвиги гемостазиологического профиля в аспекте проявлений хронического воспаления. Течение ПКС нередко сопровождается развитием ЭД различной степени и имеющей гетерогенный характер. У перенесенных COVID-19 типичный вариант ЭД и хронического воспаления (повышения ферритина, ТР (PLT) и СРБ) в равных пропорциях встречается у 11 (28 %) пациентов. А свою очередь, у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-1 с наличием симптоматики ПКС: преобладают провоспалительные изменения в гемограмме практически в 100% наблюдений: гиперферритинемия ($p < 0,05$),

гуморальная активность воспаления (СРБ), повышение уровня гепсидина-25 и умеренная гипергомоцистеинемия.

Было выявлено, что у большинства пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдается значительное повышение уровня тромбоцитов (почти на 40%, $p < 0.05$), в то время как у пациентов без значимого тромбоцитоза, имеющих проявления ПКС, количество тромбоцитов выше не более чем на 11% в сравнении с нормой ($p < 0.05$). Выявлены достоверное различие между значением концентрации растворимых рецепторов к трансферрину (sTFR) у пациентов с постковидным синдромом и у контрольной группы, вне зависимости от наличия или отсутствия тромбоцитоза. При этом не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем гомоцистеина и гепсидина-25 и степени тромбоцитоза в группах, обследованных ($p > 0.5$).

Предполагается, что развитие ПКС связано с избыточным пристеночным свертыванием, индуцированного хроническим воспалением в рамках «цитокинового шторма», вызывающее развитие ЭД, подтвержденной оценкой маркеров эндотелиальной клеточной агрессии. В нашем исследовании первая группа имела показатели vWF на 43% выше, чем контрольная. Вторая группа по показателю vWF на 16% по сравнению с контролем. Так же агрегатограмма с коллагеном/ ристомидином в группах 1 и 2 выше более, чем на 15% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Эти данные показывают вероятность развития состояния микротромботического ковид-ассоциированного ремоделирования эндотелиальной выстилки сосудов, что свидетельствует литературным данным ранее проведенных исследований. Однако научной новизной нашего исследования явилось сопоставление концентраций гомоцистеина, гепсидина-25 и уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с поздним постковидным синдромом (ПКС) в его манифестном и субклиническом вариантах течения.

Таким образом, полученные результаты позволили сформулировать выводы настоящего научного исследования.

Выводы

1. Течение ПКС нередко сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) различной степени выраженности и имеющей гетерогенный характер изменения эндотелия.
2. У перенесенных COVID-19 типичный вариант ЭД и наличия гематотропных маркеров хронического воспаления (повышения ферритина, PLT и СРБ) в равных пропорциях встречается у 32 (11%) пациентов.
3. У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 с клиническим эквивалентами симптомов ПКС закономерно преобладают провоспалительные изменения в как в гемограмме: эритроцитоз и полиглобулия, тромбоцитоз, гиперферритинемия (на 26%, $U=101 P > 0,05$), так и повышена гуморальная активность воспаления (СРБ) (на 51%, $U=60 P < 0,05$), повышение уровня гепсидина-25 (на 31%, $U=70 P > 0,05$).

4. Предполагается, что развитие ПКС связано с избыточным пристеночным свертыванием, индуцированного хроническим воспаления в рамках «цитокинового шторма», вызывающее развитие ЭД, подтвержденной гиперпродукцией маркеров преэндотелиальной клеточной агрессии (vWF) и усилением контактной агрегация ТР, закономерно приводящее к развитию, так называемого, «синдрома микротромботического ковид-ассоциированного ремоделирования эндотелия сосудов».
5. Рекомендуются внедрять в практику лечебных и реабилитационных клиник методик лабораторной оценки состояния эндотелия для ранней диагностики и своевременной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19, а также продолжать научные исследования в этой области.

Литература

1. Spiteri, G. J. F. (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*.
2. Xu J, S. S. (2017). Clinical relevance and role of. *Circ Res*, 43-55.
3. Paul C Evans, G. E. (2020). Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular Research*, 116.
4. Dawes, M. J. (2013). Inflammatory Mediators and Modulators of Pain. В D. A. John M. Dawes, FSB, in Wall & Melzack's Textbook of Pain (стр. 48-67). FMedSci.
5. Agranovsky, A. A. (2013). Closterovirus papain-like cysteine proteinases. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, 2215–2217.
6. Matteo Cesari, M. P. (2010). Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions. *Cardiovascular Therapeutics*, 72-91.
7. Maximilian Ackermann, M. S. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The new England Journal of Medicine*.
8. Lida Hariri, M. P. (2020). Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *The new england journal of medicine*, стр. 1-2.
9. Konerding, S. J. (ноябрь 2014 г.). Intussusceptive angiogenesis: expansion and remodeling. *Review Paper*, стр. 499-509.
10. Ackermann M., S. V. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-. *New Engl. J. Med.*, 120-128.
11. Johansson P.I., C. M. (2017). The effect of intraoperative and 6-h postoperative intravenous administration of low-dose prostacyclin on the endothelium, hemostasis, and hemodynamics in patients undergoing a pancreaticoduodenectomy: a randomized-controlled pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 400-406.
12. McFadyen J.D. et al. (2020). The emerging threat of (Micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res*, 571-587.

УДК: 617.711-004.1

Батоцыренова Ю.Д., Мижитова Д.Б., Полканова О.И., Логунов Н.А.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В настоящий момент отмечается тенденция к увеличению распространенности синдрома сухого глаза. В данной статье отображены наиболее изученные факторы риска синдрома сухого глаза и ее патогенез. Цель: анализ публикаций о патогенезе ССГ и обобщение материалов существующих данных. Результаты: Основную роль в этиопатогенезе ССГ представляют: нестабильность СП, ее гиперосмолярность, дисфункция мейбомиевых желез. Знание об особенностях патогенеза синдрома необходимо для диагностики и лечения.

Ключевые слова: Синдром сухого глаза, ССГ, этиопатогенез, слезная пленка, распространенность.

Batotsyrenova Y.D., Mizhitova D.B., Polkanova O.I., Logunov N.A.

PATHOGENESIS OF DRY EYE SYNDROME

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Currently, there is a tendency to increase the prevalence of dry eye syndrome. This article shows the most studied risk factors of dry eye syndrome and its pathogenesis. Objective: to analyze publications on the pathogenesis of DES and summarize the materials of existing data. Results: The main role in the etiopathogenesis of DES is represented by: instability of the tear film, its hyperosmolarity, dysfunction of meibomian glands. Knowledge of the peculiarities of the syndrome pathogenesis is necessary for diagnosis and treatment.

Key words: Dry eye syndrome, dry eye syndrome, etiopathogenesis, tear film, prevalence.

Введение. «Синдром сухого глаза» – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности, гиперосмолярность СП, повреждение и воспаление глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [6].

На сегодняшний день ССГ широко распространен во всем мире, и по результатам исследований, составляет от 5 до 50 %, а в некоторых случаях достигает 75 % [5]. Среди первичных обращений к офтальмологу на долю ССГ выпадает около 45% [8].

Цель: анализ публикаций в поисковых системах о патогенезе синдрома сухого глаза (ССГ) и обобщение материалов существующих данных.

Методы исследований: Проанализированы статьи в базах данных медицинской литературы cyberleninka, e-library, ophthalmojournal. Для системы поиска использованы слова: «Синдром сухого глаза», «Патогенез синдрома сухого глаза», «Факторы риска ССГ» в период с 2018 г. по 2023 г. включительно.

Результаты:

К особо изученным факторам риска развития ССГ относят возраст, женский пол, дисфункцию мейбомиевых желез, азиатская раса, заболевания соединительной ткани, синдром Шегрена, дефицит андрогенов, работу за компьютером, ношение контактных

линз (КЛ), заместительную терапию эстрогенами, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, условия окружающей среды (загрязнение воздуха, ветер, низкая влажность, большая высота), гиповитаминоз А, нарушение питания, использование некоторых лекарственных средств (антигистаминные препараты, антидепрессанты, анксиолитики, изотретиноин), рефракционные операции, катаральные операции.

К мало изученным факторам риска относятся: сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, псориаз, период гормональных изменений (беременность, лактация), аффективные и соматоформные расстройства, генетические нарушения, прием некоторых лекарственных средств (декогнестанты, антигипертензивные препараты, диуретики, комбинированные оральные контрацептивы и т.д.), инъекции косметических средств в области век, оформление ресниц и бровей с помощью перманентного макияжа, использование некачественной косметики, вредные условия работы пациента, например наличие ультрафиолетового или электромагнитного излучения [5,6,7,10]

Также влияние оказывают активные процессы урбанизации, неблагоприятные факторы окружающей среды (ветер, дым, пыль, высокая температура, сухой климат, кондиционируемый воздух, выхлопные газы транспортных средств), воздушные перелеты [7].

По данным статьи о распространенности ССГ в России вопрос ССГ актуален в любом возрасте. Распространенность ССГ среди школьников младших классов, по данным опросников, составила 50% у здоровых детей и 94% у пользующихся очками и КЛ. В молодом возрасте ситуация не отличалась от школьников, и ССГ встречался относительно часто. В старшем возрасте частота ССГ увеличивалась и чаще связана с возрастными заболеваниями дистрофического характера [6], в связи с чем возраст старше 40 лет является одним из факторов риска развития синдрома.

У женщин субъективные и объективные признаки ССГ выявляются в 1,7 раза чаще, чем мужчин, что связано с возрастным дефицитом андрогенов. Установлено, что андрогены оказывают стимулирующее действие как на слезные, так и на мейбомиевы железы [10].

Длительное ношение КЛ ведет к недостатку питания роговицы, что приводит к развитию хронической гипоксии тканей и изменению состава и качества прекорнеальной СП [4].

Лазерные рефракционные операции являются причиной нарушения стабильности слезной пленки и приводят к повреждению эпителиальной мембраны роговицы [3]. Регрессия симптоматики ССГ часто выявляется после рефракционной хирургии в отдаленном периоде [5].

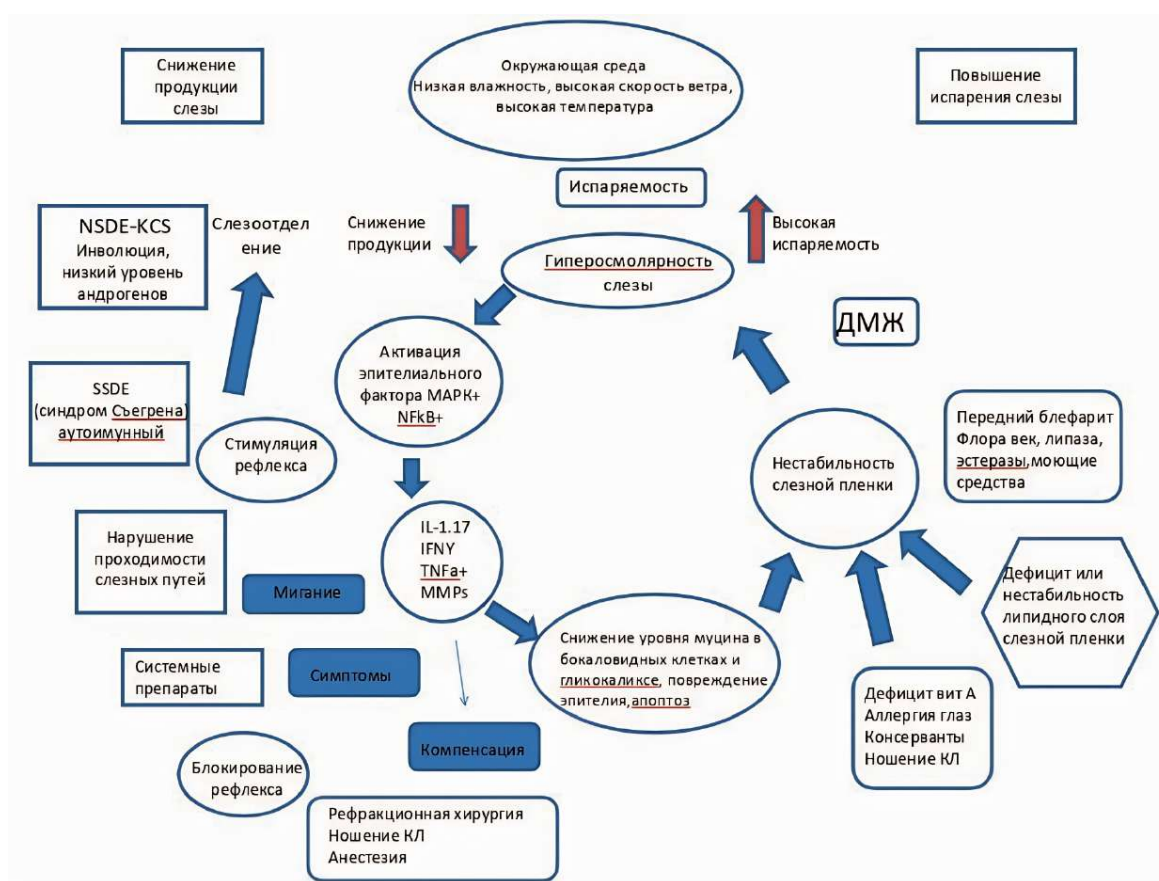
В этиопатогенезе главную роль играет нестабильность слезной пленки, ее гиперосмолярность, возникающая вследствие уменьшения слезопродукции или чрезмерного испарения слезы и, как следствие, воспалительный процесс и повреждение глазной поверхности, нейросенсорные нарушения [2].

Гиперосмолярность слезы индуцирует аномальную дифференцировку и апоптоз эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы с последующей их усиленной десквамацией. Под воздействием гиперосмолярности слезной жидкости и при участии митоген-активируемой киназы и транскрипционного фактора эпителиоцита глазной поверхности начинают синтез и секрецию ряда провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, -17, фактора некроза опухоли и матриксных металлопротеиназ

(matrix metalloproteinase — MMP) MMP-1, -3, -9, -13. MMP-9, взаимодействуя с Jun-N-концевой киназой, нарушает межклеточные соединения эпителиоцитов и, как следствие, целостность эпителиального барьера глазной поверхности. Провоспалительные цитокины, воздействуя на муцин гликокаликса бокаловидных клеток конъюнктивы, также повреждают эпителий. В совокупности это обуславливает появление нестабильности СП и в последующем ведет к увеличению гиперосмолярности слезы. Компенсаторно возникает реакция в виде увеличения частоты мигания и повышения слезопродукции, направленная на снижение осмолярности слезы и стабилизацию СП [9,10].

Повышенная испаряемость возникает при «повреждении» в липидном слое слезы либо уменьшении толщины липидного слоя из-за дисфункции мейбомиевых желез. Дисфункция мейбомиевых желез может клинически выражаться в основном в двух вариантах. Нерубцующая форма (возникает в возрасте старше 50 лет), при которой снижается чувствительность к андрогенам, изменяется концентрация мейбума, вследствие которой происходит закупорка мейбомиевых желез, приводящая к гиперкератинизации их протока. В результате этого процесса со временем возникает облитерация и атрофия мейбомиевых желез, они не выделяют свой секрет, толщина липидного слоя уменьшается и увеличивается испаряемость глазной поверхности. Второй вариант – рубцующая форма, при которой происходит образование рубцовой субконъюнктивальной ткани, которая оттягивает выводные протоки мейбомиевых желез, тем самым затрудняя попадание продуцирующихся липидов мейбума в липидный слой слезной пленки [1,2].

Патогенез



Заключение

В данном материале предпринята попытка обобщения современных данных об этиологии и патогенезе ССГ. Основную роль в этиопатогенезе ССГ играет: нестабильность СП, ее гиперосмолярность, дисфункция мейбомиевых желез. Знание патогенетических особенностей синдрома крайне важно для его своевременной диагностики и назначения терапии.

Литература:

1. Craig, J. P. TFOS DEWS II Report Executive Summary / J. P. Craig, J. D. Nelson, D. T. Azar et al. // *OculSurf.* - 2018. - №15(4):802–812. DOI:10.1016/j.jtos.2018.08.003. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797892/> (дата обращения: 28.10.2023).
2. Васильева, Е. А. Этиопатогенетические аспекты синдрома сухого глаза / Е. А. Васильева, М. Р. Адеев, А. Ш. Загидуллина // *Оренбургский медицинский вестник.* - 2020. - №2 (30). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiopatogeneticheskie-aspekty-sindroma-suhogo-glaza> (дата обращения: 28.10.2023).
3. Инкарбеков, М. Ж. Синдром сухого глаза: особенности диагностики и лечения / М. Ж. Инкарбеков, Ж. К. Бурибаева, Д. Н. Маханбеткулова // *Вестник КазНМУ.* - 2020. - №3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-suhogo-glaza-osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения: 27.10.2023).
4. Ковалевская, М. А. Возможности терапии синдрома сухого глаза при различных видах аметропий / М. А. Ковалевская, В. Б. Антонян, М. И. Сергеева // *Российский офтальмологический журнал.* - 2023. - 16 (2): 22-7. - URL: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-22-27> (дата обращения: 27.10.2023).
5. Медведев, И. Б. Субъективная оценка степени выраженности симптомов синдрома сухого глаза по данным опросника OSDI среди пациентов, использующих различные варианты коррекции аметропии / И. Б. Медведев, М. Ю. Борисова, С. Р. Шалиева, Л. В. Баталина, Н. Н. Дергачёва // *Офтальмология.* - 2023. - 20(2):303-307. - URL: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-303-307> (дата обращения: 28.10.2023).
6. Онуфрийчук, О. Н. Распространенность синдром “сухого глаза” в России / О. Н. Онуфрийчук, А. В. Куроедов // *PMЖ. Клиническая офтальмология.* - 2021. - №2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-sindroma-suhogo-glaza-v-rossii> (дата обращения: 25.10.2023).
7. Останина, Д.А. Распространенность синдрома сухого глаза среди лиц молодого возраста / Д. А. Останина, К. Н. Коробинцева // *Вестник СМУС74.* - 2018. - №1 (20). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-sindroma-suhogo-glaza-sredi-lits-molodogo-vozrasta> (дата обращения: 27.10.2023).
8. Расстрига, У. И. Исследование синдрома сухого глаза среди различных групп населения // *Scientist.* - 2020. - №3 (13). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-sindroma-suhogo-glaza-sredi-razlichnyh-vozrastnyh-grupp-naseleniya> (дата обращения: 28.10.2023).

9. Сафонова, Т. Н. Состояние липидного слоя слезной пленки при различных формах синдрома «сухого глаза» / Т. Н. Сафонова, В. В. Аверич, Е. С. Медведева // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2023. - №1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-lipidnogo-sloya-sleznoy-plenki-pri-razlichnyh-formah-sindroma-suhogo-glaza> (дата обращения: 28.10.2023).
10. Татарникова, Е. Б. Синдром «сухого глаза»: Современные аспекты этиологии и патогенеза/Е.Б. Татарникова, О.И. Кривошеина//РМЖ. Клиническая офтальмология. -2020. - №3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-suhogo-glaza-sovremennye-aspekty-etologii-iatogeneza> (дата обращения: 27.10.2023).

УДК 616.2-022

Бородин П.Е.¹, Бородин Е.А.¹, Перельман Ю.М.²

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ COVID-19

1 - ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск, Российская федерация

2 - ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Российская федерация

Резюме. Результаты проведенных корреляционного и регрессионного анализа содержания в крови неврологических больных с COVID-19 провоспалительных интерлейкинов и окисленных форм липидов подтверждают тесную взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у неврологических больных при присоединении коронавирусной инфекции. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае интерлейкинов 6 и 10. В отличие от больных с COVID-19 у SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь выявляется только в случае противовоспалительного интерлейкина 10.

Ключевые слова. Неврологические больные, COVID-19, интерлейкины, окисление, липиды, корреляции, регрессия.

Borodin P.E.¹, Borodin E.A.¹, Perelman Yu. M.²

OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN NEUROLOGICAL PATIENTS WITH COVID-19

1 - Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

2 - Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russian Federation

Summary. The results of the correlation and regression analysis of the content of pro-inflammatory interleukins and oxidized forms of lipids in the blood of neurological patients with COVID-19 confirm the close relationship between the development of inflammation and oxidative stress in neurological patients with the addition of coronavirus infection. This connection is most clearly seen in the case of interleukins 6 and 10. In contrast from patients

with COVID-19 in SARS-Cov2 negative neurological patients, this connection is detected only in the case of anti-inflammatory interleukin 10.

Keywords. Neurological patients, COVID-19, interleukins, oxidation, lipids, correlations, regression.

В качестве важнейших патогенетических механизмов в развитии COVID-19 рассматриваются воспаление и окислительный стресс [1]. Логично предполагать, что эти процессы взаимосвязаны и медиаторы воспалительной реакции могут играть определенную роль в развитии окислительного стресса [2]. Одними из медиаторов воспалительной реакции являются интерлейкины. Ранее нами было опубликовано результаты исследования содержания провоспалительных интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившемся COVID-19. В обеих группах больных содержание интерлейкинов и окисленных форм липидов было увеличено по отношению к здоровым людям и были выявлены характерные изменения в содержании интерлейкинов в группах больных, заключающиеся в более высоком содержании провоспалительного интерлейкина 6 и сниженном содержании противовоспалительного интерлейкина 10 в группе больных с COVID-19 по отношению к SARS-Cov2 отрицательным больным [3]. В настоящей работе приводятся результаты корреляционного и регрессионного анализа в содержании интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившимся COVID-19.

Цель исследования. С целью выяснения взаимосвязи процессов воспаления и активации окислительных процессов при COVID-19 у неврологических больных провести корреляционный и регрессионный анализ содержания четырех интерлейкинов и окислительно модифицированных липидов в крови SARS-Cov2 отрицательных неврологических больных и больных с присоединившимся COVID-19.

Материалы и методы исследования. В обследуемую группу вошли 32 неврологических больных с ишемическими (18) и геморрагическими (1) инсультами, радикулопатиями (5), полинейропатиями (5), параплегиями (2) люмбоишиалгиями (1), находившиеся на стационарном лечении в неврологическом отделении Амурской областной клинической больницы. 15 больных были SARS-Cov2 отрицательными (контрольная группа) и 17 с COVID-19. Корреляционный и регрессионный анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 64. Были исследованы парные корреляции и рассчитаны коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и окислительно модифицированных форм липидов (диеновые конъюгаты, конъюгированные диены и кетодиены, гидроперекиси липидов в крови больных).

Результаты исследования и обсуждение. Как следует из приведенных на рисунке 1 сдвигов в содержании продуктов окисления липидов и ИЛ в обследуемых группах содержание окислительно модифицированных липидов по отношению к здоровым людям было увеличено в равной степени в группах SARS-Cov2 негативных больных и больных с присоединившимся COVID-19. В отличие от этого содержание ИЛ в этих

группах различалось. По отношению к SARS-Cov2 негативным больным в крови больных с COVID-19 было большее содержание провоспалительного ИЛ-6 и меньшее противовоспалительного ИЛ-10.

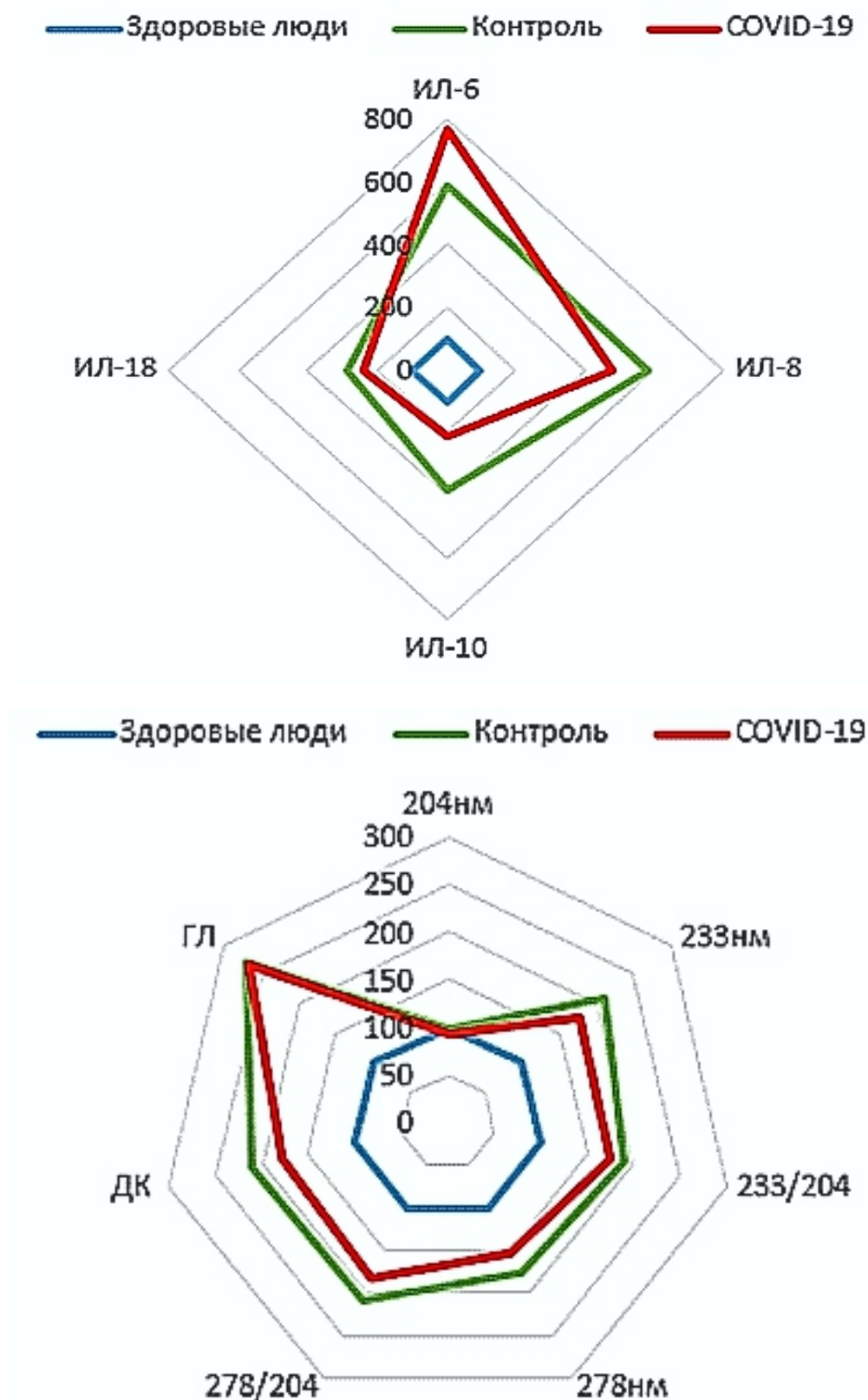


Рисунок 1. сдвиги в содержании продуктов окисления липидов (слева) и ИЛ (справа) в обследуемых группах (% от здоровых людей).

Результаты корреляционного анализа содержания интерлейкинов и продуктов окисления липидов плазмы крови в обследованных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Коэффициенты парной линейной корреляции между содержанием ИЛ и окисленных форм липидов в плазме крови в обследованных группах

ИЛ	Группа	E_{204}	E_{233}	E_{233}/E_{204}	E_{278}	E_{278}/E_{204}	ДК	ГЛ
ИЛ-6	Контроль	0,03	0,35	0,33	0,27	0,16	0,37	0,29
	COVID-19	-0,38	0,21	0,53*	0,4	0,56*	0,21	-0,21
ИЛ-8	Контроль	0,16	0,11	0,03	-0,13	-0,32	0,11	0,06
	COVID-19	-0,46	-0,15	0,11	-0,02	0,28	-0,15	-0,3
ИЛ-10	Контроль	0,12	0,51	0,57	0,38	0,29	0,51	0,31
	COVID-19	0,49*	0,73*	0,81**	0,81*	0,75**	0,73*	0,53*
ИЛ-18	Контроль	0,25	0,01	-0,22	-0,03	-0,24	-0,01	0
	COVID-19	-0,31	-0,16	0,16	0,06	0,45	-0,16	-0,1

E_{204} – поглощение неокисленных липидов; E_{233} – поглощение диеновых конъюгатов; E_{278} – поглощение конъюгированных диенов и кетодиенов; ДК – диеновые конъюгаты; ГЛ – гидроперекиси липидов; * Уровень значимости $p < 0,05$;

Значимые корреляции между содержанием в крови интерлейкинов и продуктов окислительной модификации липидов (коэффициент корреляции $> 0,3$) установлены для провоспалительного ИЛ-6, противовоспалительного ИЛ-10 и отчасти для ИЛ-18. Содержание ИЛ-8 практически не коррелировало с содержанием отдельных продуктов окисления липидов. Коэффициенты корреляции в группе больных с COVID-19 были значительно сильнее, чем в контрольной группе. Так в случае интерлейкина 10 большинство корреляций были средней силы ($> 0,5 < 0,7$) и сильными ($> 0,7$). Мы провели регрессионный анализ для установления количественной зависимости содержания окисленных форм липидов от содержания интерлейкинов в группе больных с COVID-19 именно для этого интерлейкина (табл.2).

Таблица 2

Коэффициенты парной линейной регрессии между показателями, отражающими содержание в крови окисленных форм липидов и содержанием

Регрессионная статистика		E_{233}	E_{233}/E_{204}	E_{278}	E_{278}/E_{204}	ДК	ГЛ
Регрессия (значимость F)		0,003	0,000	0,000	0,002	0,003	0,053
Y-пересечение	Коэффициент	0,002	0,048	0,002	0,017	0,395	76,2
	P	0,932	0,032	0,743	0,124	0,932	$< 0,01$
Переменная X1	Коэффициент	0,009	0,010	0,003	0,004	1,786	2,68
	P	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	0,022	0,03	0,053

ИЛ-10

Из представленных результатов следует, что наиболее значимой является зависимость показателя E_{233}/E_{204} , представляющего отношения содержания диеновых конъюгатов к неокисленным липидам, от содержания в крови ИЛ-10 (рис.2).

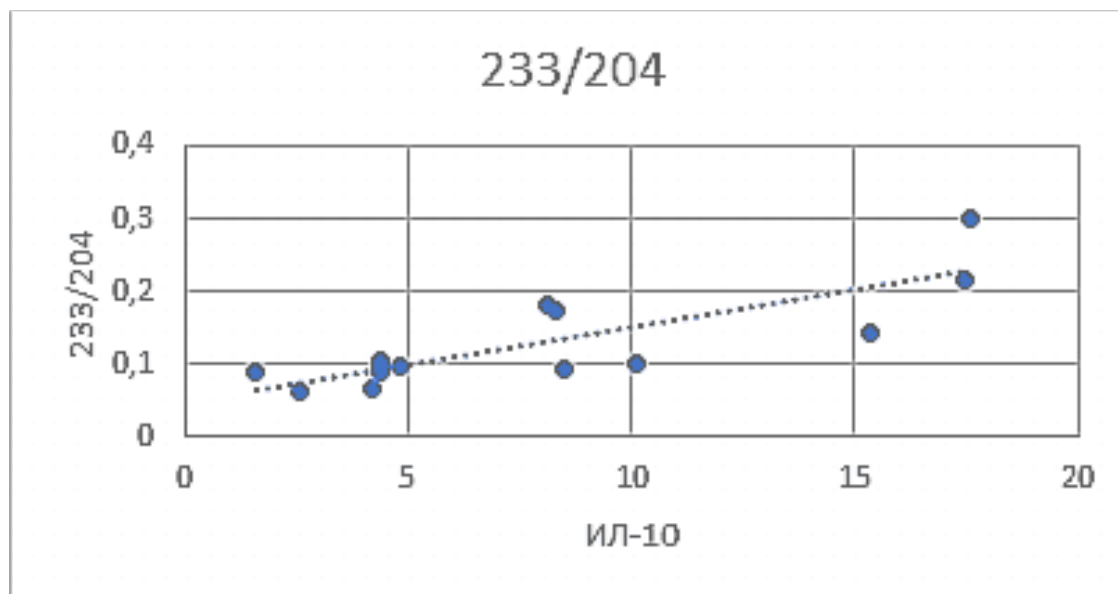


Рисунок 2. График линейной регрессии для показателя E_{233}/E_{204} от содержания ИЛ-10 в крови
Уравнение, отражающее эту зависимость имеет вид:

$$E_{233}/E_{204}=0,0482+[ИЛ-10]*0,0101$$

Выводы. Результаты корреляционного и регрессионного анализа подтверждают тесную взаимосвязь развития воспаления и окислительного стресса у неврологических больных при присоединении коронавирусной и инфекции. Связь наиболее отчетливо прослеживается в случае ИЛ-6 и ИЛ-10. У SARS-Cov2 негативных неврологических больных указанная связь выявляется только в случае противовоспалительного ИЛ-10.

Литература:

1. Кукес 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. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):106–114.
3. Borodin P.E., Borodin E.A., Zabolotskikh T.V., Perelman Ju.M. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 in neurological patients. В сборнике: The 17th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. Heilongjiang University of Chinese Medicine, China, Amur State Medical Academy, Russia, China-Russia union of innovation and development of Chinese medicine. 2022. С. 853-855.

УДК: 616-092.11

Бурая В.Ю., Чагина Е.А.

БОЛЬ КАК ИНДИКАТОР ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ, МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

*ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет,
Владивосток, Россия*

Аннотация. Рассматривается одна из наиболее актуальных проблем современной медицины - проблема болевого ощущения. Боль значительно сокращает продолжительность и качество жизни людей, и способы ее рационального облегчения являются важным предметом поиска фармакотерапии. Значительное внимание данной работы уделяется обзору литературы о механизмах обезболивания анальгетиками. Работа имеет междисциплинарный характер и дает характеристику обезболивающему эффекту многих лекарственных средств, что связано с их центральным действием на различные нейрхимические механизмы ноцицептивных и антиноцицептивных эндогенных систем организма.

Ключевые слова: боль, обезболивание, патогенез, индикатор, анальгетики.

Buraya V.Y., Chagina E.A.

PAIN AS AN INDICATOR OF THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE, MECHANISMS OF ANALGESIC ANESTHESIA

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Annotation. The article deals with one of the most urgent problems of modern medicine - the problem of pain. Pain significantly reduces the duration and quality of life of people, and ways of its rational relief are an important subject of the search for pharmacotherapy. Considerable attention is paid to the review of the literature on the mechanisms of analgesic analgesia. The work has an interdisciplinary nature and characterizes the analgesic effect of many drugs, which is associated with their central effect on various neurochemical mechanisms of nociceptive and antinociceptive endogenous systems of the body.

Keywords: pain, anesthesia, pathogenesis, indicator, analgesics.

Введение. Одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью – болевые ощущения. Боль является синдромом различных патологических процессов, и самым распространенным симптомом заболеваний. Она значительно снижает качество жизни людей, нарушает качество обычной жизнедеятельности. Слишком длительная или сильная боль может привести к дезадаптации организма. Поэтому в терапевтическое лечение должно входить патогенетическое лечение основного заболевания и устранение боли.

Согласно Международной Ассоциации по Изучению Боли (The International Association for the Study of Pain (IASP)), «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с повреждением тканей или описываемое человеком в терминах такого повреждения».

Цель исследования: изучить механизмы облегчения восприятия болевых сигналов

анальгезирующими средствами.

Методы исследования: систематический анализ, обобщение данных литературы за период с 1999 по 2021 г.

Острая боль – нормальная физиологическая реакция организма на временное повреждение или заболевание и вызванные им изменения. Она может возникать после ожогов, травм, различных оперативных вмешательств, при злокачественных новообразованиях и так далее. Не редко случается, что боль - единственный симптом заболевания. Но наряду с полезной функцией она имеет и негативные последствия. Кроме того, существует риск перерастания острого болевого синдрома в хронический (более 3 месяцев). Поэтому актуальной проблемой современной медицины является поиск новых способов купирования боли [5].

На фармакологическом рынке одну из лидирующих позиций занимают обезболивающие препараты, блокирующие проведение болевых импульсов, стимулирующие активность антиноцицептивной системы, уменьшая эмоциональное проявление боли.

Анальгетические средства или анальгетики (от греч. algos – боль, an - без) представляют собой лекарственные средства резорбтивного действия, обладающие специфической способностью уменьшать или устранять ощущение боли. Есть и другие вещества, принадлежащие к разным фармакологическим группам, обладающие теми же свойствами. Например, препараты для наркоза и местные анестетики. Но анальгетики отличаются от них тем, что в терапевтических дозах не вызывают потери сознания, не угнетают другие виды чувствительности (температурную, тактильную и др.) и не нарушают двигательные функции [4].

Сегодня по механизмам фармакологической активности выделяют две основные группы анальгетиков:

- ненаркотические анальгетики
- опиоидные (наркотические) анальгетики

Опиоидные (наркотические) анальгетики

Представителями данной группы препаратов являются: производные пиперидина (промедол, фентанил), производные фенантрена (морфин, кодеин), производные гептанона (фенадон).

Наркотические анальгетики назначаются при сильной острой боли, связанной с ишемией различных органов и тканей (напр., при инфаркте миокарда), почечной или печеночной коликой. Они также применяются и при обострении хронических заболеваний.

Действие наркотических анальгетиков обусловлено взаимодействием с опиатными рецепторами ЦНС (центральная нервная система) и периферических органов. Существуют агонисты и антагонисты опиатных рецепторов. Благодаря наличию тирозинового остатка у опиоидных анальгетиков, они имеют сходство в структурном строении с молекулами энкефалинов и эндорфинов. Следовательно, они способны взаимодействовать с опиоидными рецепторами антиноцицептивной системы, оказывая анальгетическое действие. Также опиоидные анальгетики способны связываться с ферментами, разрушающими энкефалины (энкефалиназы) и таким способом повышать уровень этих медиаторов в крови.

Основными механизмами обезболивающего действия опиоидных анальгетиков

являются:

- подавление болевых импульсов в афферентных путях ЦНС (нарушается передача импульсов с окончаний первичных афферентных нейронов на задние рога спинного мозга)
- повышение тормозного эффекта нисходящей антиноцицептивной системы на проведение болевой импульсации в афферентных путях ЦНС (снижается нейрональное захват серотонина в нисходящих путях)
- изменение (извращение) эмоциональной оценки боли

Из-за стимуляции пресинаптических опиоидных рецепторов, расположенных на концах первичных афферентных нейронов, высвобождение субстанции P уменьшается, при этом нарушается передача болевой импульсации к вставочным нейронам задних рогов спинного мозга. В итоге возбуждения постсинаптических опиоидных рецепторов нарушается процесс деполяризации постсинаптической мембраны и ингибируется активация вставочных нейронов благодаря действию медиатора. В результате нарушается передача болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальное действие) [1].

При стимуляции опиоидных рецепторов в сером околоспинальном веществе активируется нисходящая антиноцицептивная система, которая оказывает тормозное воздействие на проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга (супраспинальное действие). Нисходящие тормозные эффекты осуществляются посредством серотонина и норадреналина.

Наркотические анальгетики, воздействуя на высшие отделы ЦНС, изменяют эмоциональную оценку боли, снижают ее восприятие, следовательно, повышают порог болевой чувствительности.

Наркотические анальгетики обладают разными психотропными эффектами благодаря тому, что опиатные рецепторы находятся не только на болевых путях, но и в коре головного мозга, гипоталамусе, миндалине и других отделах головного мозга. Так, например, могут наблюдаться - выраженная седация, эйфория, галлюцинации. Все они в результате приводят к подавлению эмоционально-негативных проявлений боли. Эйфория является одной из главных причин развития зависимости и наркомании. Наркотические анальгетики вызывают абстинентные синдромы (болезнь воздержания), которые сопровождаются серьезными психическими и физическими нарушениями, устраняющиеся приемом анальгетика. Так как происходит активация описанных рецепторов, то по принципу обратной связи тормозится выработка эндогенных пептидов. После прекращения действия опиоидных анальгетиков может быть снижение работоспособности, ощущение депрессии. Это несомненно ограничивает их применение в клинической практике [4].

Ненаркотические анальгетики

К группе ненаркотических анальгетиков относятся: производные салициловой кислоты (аспирин), производные пиразолона (анальгин), производные анилина (парацетамол), производные антраиловой кислоты (мефенамовая кислота), производные индолуксусной кислоты (индометацин), производные фенилуксусной кислоты (вольтарен), производные фенилпропионовой кислоты (напроксен).

Ненаркотические анальгетики существенно отличаются от наркотических средств: не вызывают эйфории и лекарственной зависимости, способны оказывать значительное

жаропонижающие и противовоспалительное действие, не угнетают дыхание, действуют преимущественно на периферические органы (опиоидные- на ЦНС). Но также они обладают более слабым анальгетическим эффектом и болеутоляющее действие проявляется в основном при боли, связанной с воспалением (у наркотических - при боли, связанной с повреждением тканей). Применяются при головной, зубной боли. Однако не эффективны при послеоперационных болях и болях, возникающих в результате распада и роста злокачественных опухолей.

Отличается противовоспалительный эффект ненаркотических анальгетиков, что связано с ингибированием активности ключевого фермента циклооксигеназы (ЦОГ) для синтеза медиаторов воспаления простагландинов (ПГ). Блокада синтеза простагландинов подавляет высвобождение других тканевых медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, норадреналина), что патогенетически ведет к уменьшению вызываемых ими проявлений воспаления [2,6].

Обезболивающий эффект ненаркотических анальгетиков связан с прекращением возникновения болевых импульсов в окончаниях чувствительных нервов. При воспалительных процессах болевое ощущение возникает в итоге образования и накопления в тканях медиаторов воспаления (простагландин, брадикинин, гистамин и другие), которые раздражают окончания нервов и вызывают болевую импульсацию. Данная группа анальгетиков уменьшает образование медиаторов воспаления и тем самым предотвращает возникновение боли. За счет снижения уровня ПГ в структурах головного мозга, угнетается передача болевых сигналов по восходящим путям спинного мозга, увеличивается синтез эндорфинов [3].

Жаропонижающий эффект связан с ингибированием синтеза простагландинов, которые, воздействуя на гипоталамус, возбуждают центр терморегуляции. В то же время теплоотдача увеличивается за счет расширения сосудов кожи и усиления потоотделения. Так как ПГ не участвуют в поддержании нормальной температуры тела, то жаропонижающий эффект ненаркотических анальгетиков проявляется только при повышенной температуре тела.

Выводы. Вследствие того, что сильная и продолжительная боль способна вызвать нарушение работы жизненно важных систем организма (вплоть до развития шока), а также имеет отрицательное влияние на эмоциональное состояние человека, то в медицинской практике используются анальгезирующие средства. Наркотические анальгетики облегчают любую боль, ненаркотические - в основном подавляют болевые ощущения, связанные с воспалением.

Литература

1. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1) / Д.М. Арбух, Г.Р. Абузарова, Г.С. Алексеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии – 2017 – Т 14, № 3 – С 58-67 DOI: 1021292/2078-5658-2017-14-3-58-67
2. Патофизиология: учебник: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. -5-е изд., перераб. И доп. М. / Литвицкий П.Ф. // ГЭОТАР-Медиа. Т.1.-2016. С. 624.
3. Фармакология, Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. / Ю.Ф. Крылов, В.М. Бобырев. // Москва 1999

4. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – 13-е изд., испр. и доп. / Харкевич, Д. А. // Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – С. 192–212.
5. Central Neuropathic Pain Syndromes: Current and Emerging Pharmacological Strategies. CNS Drugs. 2022 May / Gurba KN, Chaudhry R, Haroutounian S. // 36(5):483-516. doi: 10.1007/s40263-022-00914-4. Epub 2022 May 5. PMID: 35513603.
6. Non-opioid analgesics Oxford Textbook of Palliative Medicine (5 edn) / Per Sjøgren, Frank Elsner, Stein Kaasa // 2015. P. 567–576

УДК: 616 – 092.4 – 002.193.

Власова А.Н., Витковский Ю.А., Фефелова Е.В.

ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Изучались показатели лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, такие как лимфоциты, тромбоциты, количество агрегатов, образующихся при взаимодействии тромбоцитов с лимфоцитами у здоровых детей и пациентов с частыми эпизодами бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: бронхиальная обструкция, лимфоциты, тромбоциты, агрегаты, дети.

Vlasova A.N., Fefelova E.V., Vitkovsky Yu.A.

LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Indicators of lymphocyte-platelet adhesion, such as lymphocytes, platelets, and the number of aggregates formed during the interaction of platelets with lymphocytes in healthy children and patients with frequent episodes of bronchial obstruction were studied.

Key words: bronchial obstruction, lymphocytes, platelets, aggregates, children.

Актуальность. Бронхиальная обструкция – 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 [1,2]. Причинами развития бронхообструкции в детском возрасте выступают как инфекционные патогены, так и аллергические триггеры. В последнее время активно изучается роль клеточных взаимоотношений в развитии воспалительного процесса в организме, в том числе и в дыхательной системе. При взаимодействии с патогеном активизируется адгезивная способность молекул, в том числе тромбоцитов, активация, с вовлечением в процесс лимфоцитов [3, 4, 5].

Целью исследования явилась оценка показателей лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) у детей.

Материалы и методы исследования.

В исследовании приняли участие 183 детей в возрасте $5,0 \pm 2,0$ лет (от 3 до 8 лет), которые были разделены на 2 группы:

1 группа – пациенты с острым бронхитом, сопровождающимся редкими эпизодами бронхиальной обструкции – 53 ребенка;

2 группа - пациенты с острым бронхитом, сопровождающимся частыми эпизодами бронхиальной обструкции – 60 детей;

3 группа – контрольная – 70 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.

Критерии включения в первую группу: наличие 1-2 эпизодов бронхиальной обструкции в течение одного года. Критериями включения во вторую группу явились установленные эпизоды бронхиальной обструкции в количестве 3-4 в год. В третью группу вошли здоровые дети, имеющие 2 группу здоровья.

Критериями исключения из исследования явились хронические заболевания детей.

Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем детям осуществляли забор периферической крови натощак. Использован метод определения показателя адгезии, основанным Витковским Ю.А. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 100 клеток. Степень адгезии определяли, как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v.25. 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).

Полученные результаты.

В физиологических условиях лимфоциты способны образовывать агрегаты, в том числе с тромбоцитами [3, 4, 5].

У пациентов всех групп мы не выявили разницы содержания абсолютного числа лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми. Повышенное содержание тромбоцитов отмечено у детей обеих групп с бронхиальной обструкцией (таблица 1). При изучении параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии показатель ЛТА в контрольной группе составил 14,0%. У пациентов с острым бронхитом, сопровождающимся рецидивами обструкции не выявлено нормальных значений показателя ЛТА. Показатель и степень ЛТА в этих группах превышали аналогичные параметры здоровых детей, составив в первой группе 17,4%, во второй – 22,5%, соответственно.

По данным литературы, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия характеризует состояние иммунных реакций, протекающих в организме. Тромбоциты, являясь одним из основных звеньев в развитии клеточных взаимоотношений, образуют коагрегаты с лимфоцитами, участвуют в воспалительных и репаративных процессах [3, 4, 5].

У детей с редкими и частыми эпизодами бронхиальной обструкции отмечаются

выраженные нарушения в образовании агрегатов, превышающие данные показатели контрольной группы в 2 раза.

Таблица 1

Состояние показателей лимфоцитарно-тромбоцитарных взаимоотношений

	Группа контроля, здоровые,	1 группа	2 группа	Тестовая статистика критерий Манна-Уитни
	n=70	Дети с редкими эпизодами бронхиальной обструкции, n=53	Дети с частыми эпизодами бронхиальной обструкции, n=60	
	к	1	2	
Тромбоциты, 109/л	263 [259,0; 284,9]	401 [393,3; 416,7]	409 [393,3; 416,7]	$U_{к-1}=164, p_{к-1}=0,0001$ $U_{к-2}=174, p_{к-2}=0,0001$ $U_{1-2}=1413, p_{1-2}=0,3$
Лимфоциты, абс.	2,9 [2,7; 3,5]	4,7 [4,6; 5,5]	3,1 [3,0; 3,7]	$U_{к-1}=800, p_{к-1}=0,0001$ $U_{к-2}=1666, p_{к-2}=0,04$ $U_{1-2}=556, p_{1-2}=0,0001$
Количество агрегатов	39 [37,3; 48,0]	84 [80,5; 92,0]	72 [71,6; 80,0]	$U_{к-1}=225, p_{к-1}=0,0001$ $U_{к-2}=533, p_{к-2}=0,0001$ $U_{1-2}=973, p_{1-2}=0,01$
ЛТА, %	14 [13,5; 13,9]	17,7 [16,7; 17,8]	22,5 [21,8; 23,9]	$U_{к-1}=106, p_{к-1}=0,0001$ $U_{к-2}=0, p_{к-2}=0,0001$ $U_{1-2}=141, p_{1-2}=0,0001$
Степень ЛТА	3,2 [3,1; 3,4]	10,5 [10,4; 10,7]	10,3 [10,2; 10,5]	$U_{к-1}=0, p_{к-1}=0,0001$ $U_{к-2}=0, p_{к-2}=0,0001$ $U_{1-2}=1346, p_{1-2}=0,2$

У детей 1 и 2 групп степень ЛТА превышала в 3 раза данный показатель контрольной группы.

По данным литературы, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия характеризует состояние иммунных реакций, протекающих в организме. Тромбоциты, являясь одним из основных звеньев в развитии клеточных взаимоотношений, образуют агрегаты с лимфоцитами, участвуют в воспалительных и репаративных процессах [3, 4, 5, 6].

Причинами воспалительного процесса у детей с бронхиальной обструкцией могут выступать как инфекционные агенты, так и триггеры аллергического воспалительного процесса, стимулирующие врожденный иммунитет, благодаря представлению РАРМ-молекул, а также адаптивный иммунитет, сопровождающийся киллерными реакциями, продукцией иммуноглобулинов, в том числе IgE [7]. Повышение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии указывает на продукцию провоспалительных цитокинов, поддерживающих иммунный ответ [4, 5, 7].

Таким образом, выявленные нарушения во взаимодействии между лимфоцитами и тромбоцитами свидетельствуют о напряжении иммунных реакций организма, постоянном поддержании воспалительных процессов в дыхательной системе у детей с бронхиальной обструкцией.

Вывод. Повышенное содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, а также показателя ЛТА подтверждают, что в организме детей активно развивается иммунный ответ, вовлеченный в патогенез рецидивирования заболевания, с развитием частых бронхообструкций.

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. 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.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. 1999. Вып.4. С.35-37.
4. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. 2004. Вып.4. С.13-19.
5. Солпов А.В., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006. Вып. 8 (5–6). С.745–753.
6. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.Г., Витковский Ю.А. Возрастные изменения содержания $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и их некоторых минорных субпопуляций у здоровых детей // Иммунология. 2021. Т.42, №5. С.526-535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>.
7. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Сормолотова И.Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т.94, №2. С.27-32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>.

УДК: 616.858-092

Власова А.Н., Губина А.А., Попов А.М., Лишик И. А.

Научный руководитель: Ма-Ван-дэ А.Ю.

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Аннотация. Собраны и проанализированы актуальные данные о влиянии белка альфа-синуклеина, дисфункции протективной убиквитин-протеосомной системы и различных аутоиммунных механизмах в патогенезе болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, альфа-синуклеин, убиквитиновая система, митохондриальная дисфункция, тельца Леви.

Vlasova A.N., Gubina A.A., Popov A.M., Lishik I.A.

Scientific adviser: Ma-Van-de A. Yu.

MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Current data on the effect of alpha-synuclein protein, dysfunction of the protective ubiquitin-proteosomal system and various autoimmune mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease were collected and analyzed.

Keywords: Parkinson's disease, alpha-synuclein, ubiquitin-system, mitochondrial dysfunction, Lewy corpuscles.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга. Клиническая картина заболевания характеризующее постепенным развитием и нарастанием таких симптомов как олигобрадикинезия, изменение мышечного тонуса, тремор покоя и постуральная неустойчивость. Возникновение заболевания обусловлено гибелью нигростриарных дофаминергических нейронов черного вещества среднего мозга с развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире данным заболеванием страдают более 6 миллионов человек, к 2030 году прогнозируется рост их количества до 8,7-9,3 миллионов человек [1]. Болезнь Паркинсона встречается во всех этнических группах с одинаковой частотой у мужчин и женщин. В большинстве случаев заболевание развивается у лиц пожилого возраста, но также существуют ювенильные формы, которые могут дебютировать у лиц от 18 до 40 лет. Несмотря на то, что заболевание впервые было описано более чем 200 лет назад Джеймсом Паркинсоном, этиология и патогенез данной патологии до настоящего времени требуют дальнейшего изучения.

Цель работы: провести сбор и анализ научной литературы по теме исследования.

Материалы и методы. В обзоре использовались отечественные и зарубежные литературные источники не старше пяти лет. Подбор литературы осуществлялся при помощи баз данных «PubMed», «eLIBRARY», «Cyberleninka» с использованием ключевых слов: болезнь Паркинсона, альфа-синуклеин, убиквитиновая система, митохондриальная дисфункция.

Результаты. Общепринятой теорией возникновения БП принято считать процесс гибели дофаминергических нейронов стриопаллидарной системы.

Дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции при БП приводит к снижению уровня продукции дофамина. Дофамин — это нейромедиатор, основными эффектами которого является регуляция эмоционально-волевой сферы, а также контроль мышечного тонуса и движений. Наибольший объём гибели нейроцитов наблюдается в компактной части черной субстанции, стриатуме и голубом пятне. Далее по мере развития заболевания, поражаются нейроны таких отделов как гипоталамус, таламус, миндалина, вентральной тегментальной области, гиппокампа, лобной коры. Постепенное вовлечение в патологический процесс данных отделов центральной нервной системы, коррелирует с поэтапно развивающимися клиническими проявлениями БП [2].

Выделяют две формы болезни Паркинсона: наследственная и спорадическая. Первая обусловлена генетическими абберациям в гене α Syn или его геометрическим дублированием или утроением. Причина спорадической БП не известна, но определены некоторые генетические и экологические факторы, такие как пестициды ротенон и паракват, токсин МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином), синтетический героин, которые вносят вклад в развитие данной патологии [3].

При морфологическом исследовании было выявлено, что по мере прогрессирования заболевания в нейронах черной субстанции и в коре головного мозга пациентов накапливается белок альфа-синуклеин, который в норме задействован в механизме транспорта и высвобождения везикул с нейротрансмиттерами [2]. При БП наблюдается фосфорилирование и аномальное свертывание альфа-синуклеина. Измененный белок содержит в себе агрегированные филаменты убиквитина и белки нейрофиламентов [1,3]. Данная структура получила название – тельца Леви. Необходимо отметить, что наличие телец Леви не патогномично для болезни Паркинсона, они так же встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, в частности, при болезни Альцгеймера.

Фосфорилированная форма альфа-синуклеина локализуется в митохондриях, вызывая дефицит митохондриального комплекса-I. Фрагментация митохондрий, вызванная накоплением этого белка в органеллах, способствует в конечном итоге окислительному стрессу и апоптозу нейронов [7].

Помимо митохондриальных нарушений, вызванных накоплением альфа-синуклеина, возникает дисфункция убиквитин-протеосомной системы. Протективная функция убиквитин-опосредованного протеолиза заключается в дегидратации мутантных и поврежденных белков. Ферменты данной системы способны опознавать измененные белки-мишени и образовывать с ними комплексы, которые в последующем опознаются 26S протеосомой и подвергаются необратимой дегидратации [6]. Генетические мутации SNCA, PARK2 и UCHL1, возникающие при болезни Паркинсона, вызывают нарушения убиквитин-протеосомной системы и, соответственно, избыточное накопление альфа-синуклеина.

Установлено, что дисбиоз микробиома человека может оказывать влияние не только на нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, но и на работу центральной нервной системы [12]. Одним из ранних проявлений БП является нарушение работы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дисфункция ЖКТ в виде задержки стула наблюдается за несколько десятилетий до манифестации двигательных расстройств при БП. Данный симптом объясняется наличием так называемой оси «микробиота-кишечник-мозг», что обуславливает не только нарушения моторики ЖКТ, но и изменением его микробного состава. Микробиота необходима организму не только для поддержания гомеостаза, но и для продукции ряда лигандов Toll-подобных рецепторов (TLR), которые способны оказывать противовоспалительное действие. В норме кишечник обладает высокой толерантностью к лигандам, поскольку эпителиальные клетки выделяют минимальное количество TLR. Однако при БП наблюдается нарушенный эпителиальный барьер и измененная микробиота кишечника, которая оказывает активирующее действие на TLR. Параллельно запускаются нижестоящие сигнальные пути, способствуя началу воспаления и окислительному стрессу не только в кишечнике, но и в головном мозге

[4,5,7].

При исследовании спинномозговой жидкости у пациентов с установленным диагнозом наблюдается повышение уровня цитокинов таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО. При анализе периферической крови выявлено усиление активности Т-клеток. Также были идентифицированы аутоантитела к меланину, альфа-синуклеину и ганглиозиду GM1. Полученные данные могут свидетельствовать о аутоиммунной природе развития БП [6].

В последние годы были выявлены гены, мутация которых является фактором риска развития БП, а также тяжести её течения. Ген GBA (хромосома 1q22-23) кодирует глюкоцереброзидазу (GCase), функция которой заключается в поддержании гликофинголипидного гомеостаза [9]. GCase расщепляет глюкоцерамид на глюкозу и церамид внутри лизосом [8,10]. При поломке гена GBA происходит накопление глюкоцерамида в лизосомах макрофагов, в результате чего они становятся функционально неактивными. Дисфункция лизосом приводит к нарушению катаболизма альфа-синуклеина и как следствие его накоплению.

Пациенты с GBA-БП характеризуются определённым фенотипом: заболевание дебютирует раньше, чем при спорадической форме БП (сБП), более выражены немоторные симптомы, включая когнитивные нарушения, а темпы прогрессирования заболевания выше, чем при сБП. Также установлено, что у пациентов с GBA-БП в клинической картине чаще развивается галлюцинаторный синдром, депрессия и тревожность [11,13].

Заключение. Болезнь Паркинсона является одним из самых распространённых нейродегенеративных заболеваний. Активно проводимые исследования на генном и молекулярном уровнях, позволили приблизиться к пониманию этиопатогенетических закономерностей развития и течения БП. Полученные данные позволили разработать специфические методы диагностики заболевания, а также различные виды патогенетической терапии пациентов, что позволило повысить качество и продолжительность их жизни.

Учитывая высокую распространённость заболевания, ожидаемое увеличение количества больных в будущем, в частности среди трудоспособного населения, необходимость дальнейшего изучения патогенетических закономерностей развития и течения БП не вызывает сомнений.

Литература

1. Болезнь Паркинсона: этиология и патогенез / Д.А. Борозденко, В.И. Богородова, Н.М. Киселева, В.В. Нагребцкий // Российский медицинский журнал. – 2021. – Том 27, №2. – URL: <https://vestnik-pp.samgtu.ru/0869-2106/article/view/76379>
2. Гапонов Д. О. и др. Современный взгляд на патогенетические механизмы прогрессирования болезни Паркинсона //РМЖ. – 2018. – Т. 26. – №. 12-1. – С. 66-72.
3. Какабелос Р. Болезнь Паркинсона: от патогенеза к фармакогеномике // Международный журнал молекулярных наук. – 2020. – Т. 18. – №. 3. – С. 551.
4. Кланн Э. М. и др. Ось кишечно–мозговая и ее связь с болезнью Паркинсона: обзор // Рубежи в неврологии старения. – 2022. – Т. 13. – С. 782082.
5. Милюхина И. В. и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона //Неврологический журнал. – 2019. – Т. 22. – №. 6. – С. 280-286.

6. Михайлусова О. И., Куташов В. А. Болезнь Паркинсона: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения // Молодой ученый. – 2018. – №. 24. – С. 269-273.
7. Прохуровская Е.В., Булгакова С.В., Меликова А.В., Захарова Н.О. РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У ЛИЦПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА // Клиническая геронтология. 2021. №7-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrobioty-kishechnika-v-razviti-i-bolezni-parkinsona-u-litspozhihologo-i-starcheskogo-vozrasta>.
8. Сенкевич К. А. и др. Болезнь Паркинсона, ассоциированная с мутациями в гене GBA: молекулярные аспекты и возможные подходы к лечению // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2021. – Т. 13. – №. 2. – С. 70-78.
9. Смит Л., Шапира А. Х. В. Варианты GBA и болезнь Паркинсона: механизмы и методы лечения // Клетки. – 2022. – Т. 11. – №. 8. – С. 1261.
10. Таппахов А. А., Николаева Т. Я. Современные представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона (обзор) // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2020. – №. 2 (3). – С. 19-27.
11. Шпилева С. А. и др. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18. – №. 1. – С. 155-159.
12. Эльфил М. и др. Значение микробиома кишечника при болезни Паркинсона // Двигательные расстройства. – 2020. – Т. 35. – №. 6. – С. 921-933.
13. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С.341-353.

УДК: 616.379-008.64-092

Власова Д.Н., Коваленко Ю.Р.,

Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И., Гринь Н.О., Ситникова Е.В.

ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Аннотация. Рассмотрены основные патогенетические механизмы влияния вариабельности гликемии на формирование микро- и макроангиопатий, как у лиц длительно страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типа, так и при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа. Ключевые слова: вариабельность гликемии, диабетическая нефропатия, макроангиопатии, сахарный диабет

Vlasova D.N., Kovalenko Y.R.,

Serkin D.M., Serebryakova O.V., Prosyaniuk V.I., Grin N.O., Sitnikova E.V.

THE IMPORTANCE OF GLYCEMIC VARIABILITY IN THE FORMATION OF CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The main pathogenetic mechanisms of the influence of glycemic variability on the formation of micro- and macroangiopathies, both in people with long-term diabetes mellitus types 1 and 2, and in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, are considered

Keywords: glycemic variability, diabetic nephropathy, diabetic macroangiopathy, diabetes mellitus

Введение. Сахарный диабет (СД) имеет хроническое прогрессирующее течение и ассоциирован с высокими показателями инвалидизации пациентов вследствие возникновения микро- и макрососудистых осложнений. По данным ВОЗ на 1.01.2023 г. основная доля в структуре смертности приходится на сердечно-сосудистые причины: при СД 1 типа 38,6%, при СД 2 типа 50,9%. Частота диабетических осложнений при СД 1 типа и СД 2 типа: нейропатии 41,3 и 23,7%, нефропатии 22,8 и 19,1%, ретинопатии 28,9 и 12,3% соответственно [1]. За последние годы как в зарубежной, так и в отечественной литературе было накоплено большое количество данных о регуляции колебаний гликемии в физиологических условиях и при наличии СД. Показатель гликемического контроля, отражающий степень внутри- и межсуточной изменчивости концентрации глюкозы в крови и являющийся HbA1c-независимым фактором, получил название вариабельности гликемии (ВГ). В связи с активным внедрением качественно новых технических оборудований для анализа индивидуальных гликемических кривых (средств для непрерывного мониторинга глюкозы и флэш-мониторинга глюкозы), значительно возрос интерес к изучению влияния ВГ на различные аспекты течения СД [2,3,8]. Ориентируясь на данные последнего десятилетия вариабельность гликемии стала рассматриваться как самостоятельный предиктор осложнений СД.

Цель исследования: Анализ и систематизация данных современной литературы, затрагивающие связь вариабельности глюкозы и развитие хронических осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типов.

Материалы и методы исследования. В рассмотрение взяты англоязычные и отечественные статьи, опубликованные в период с 2018 по 2023 гг., с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY, Cyberleninca.

Полученные результаты. Ведущая роль в развитии осложнений микро- и макрососудистого русла отводится гипергликемии. В ходе анализа установлено, что цепь патогенетических событий, запускающих развитие диабетической нефропатии, обусловлена длительно сохраняющимися высокими показателями глюкозы в плазме крови. Гипергликемия осуществляет запуск неэнзиматического гликирования белков мембран почек, нарушающего их строение и функции, оказывает прямое глюкозотоксическое действие, обусловленное активацией протеинкиназы С, которая отвечает за регуляцию сосудистой проницаемости, процессы пролиферации клеток

и активность тканевых факторов роста. При длительно протекающей гипергликемии инициируется оксидативный стресс с образованием свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием. Дальнейшие изменения опосредованы нарушением синтеза гепарансульфата, что приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности и, как следствие, к микроальбуминурии с прогрессированием в протеинурию. Данные процессы приводят к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса [4,9,10]. Однако осложнения со стороны микрососудистого русла в основном обусловлены не гипергликемией, а высокой ВГ, поскольку чередование нормальных и высоких показателей глюкозы оказывает более выраженный активирующий эффект на протеинкиназу C, НАДФН-оксидазу, поли(АДФ) полимеразу в эндотелии, чем эффект стабильно высокого уровня глюкозы, от чего выраженность окислительного стресса становится в разы выше.

Процесс формирования сосудистых осложнений также сопряжен с активацией воспалительных сигнальных путей и дисфункцией эндотелия. Резкие изменения уровня глюкозы способны приводить не только к выраженному нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, но и к индукции апоптоза эндотелиальных клеток на фоне практически полного подавления экспрессии противоапоптотического белка Bcl-2 и гиперэкспрессии регулятора апоптоза Bax [5,7].

Так, по результатам одной из работ, у лиц с впервые выявленным СД 2 типа, была установлена связь между поражением сосудов малого калибра и высокими колебаниями глюкозы. Где в качестве оценки раннего поражения клубочкового аппарата почек были рассмотрены два критерия: микроальбуминурия и альбумин-креатининовое соотношение. Показатели данных параметров были более высокие по сравнению с больными СД и низкой ВГ. Для оценки макрососудистых осложнений рассматривались атеросклеротическое изменение крупных сосудов (брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей) и толщина комплекса интима-медиа. При сравнительном анализе групп с высокой и низкой ВГ не выявлено достоверного различия по уровню толщины КИМ. В дебюте заболевания уже были установлены признаки атеросклеротического поражения различной степени, но четкой связи с выраженностью этих изменений в крупных сосудах и ВГ не было определено [3,8,9,11].

Вспомогательным активатором процессов свободнорадикального окисления являются эпизоды гипогликемии. Установлено, что двухчасовая гипогликемия, индуцированная у больных СД 1-го типа, сопровождается увеличением уровня маркеров окислительного стресса: нитротирозина и 8-изо-простагландин- $F_{2\alpha}$ в плазме крови [5,7]. При возвращении показателей глюкозы в целевой диапазон у больных СД 1-го типа и здоровых лиц выраженность окислительного стресса снижается, при индукции гипергликемии данные процессы еще более усиливаются.

Также выявлено, что реакция со стороны надпочечников и вегетативной нервной системы на гипогликемию способна снижаться при любом типе СД. Это приводит к повторным гипогликемиям и формированию порочного круга, резко увеличивая ВГ. Даже однократный эпизод гипогликемии в вечернее время у больных СД 1-го типа нарушает адреналовый ответ и выраженность клинических симптомов гипогликемии на следующее утро. Таким же образом, перенесенная накануне гипогликемия у больных

СД 2-го типа приводит к замедлению высвобождения глюкагона, катехоламинов и к снижению выраженности адренергических и нейрогликопенических симптомов в период гипогликемии на следующий день: недавняя предшествующая гипогликемия приводит не только к нарушению в системе контррегуляции, но и к последующему их не распознаванию [6,8,9,12]. Многократные эпизоды способны сформировать синдром нарушенного распознавания гипогликемий.

Заключение. Влияние колебаний гликемии выше и ниже целевого диапазона на сосудистую стенку реализуется через процессы неферментативного гликирования, окислительный стресс, активацию воспалительных сигнальных путей, дисфункцию эндотелия; при этом эффекты высокой ВГ усугубляют влияние хронической гипергликемии. Снижение ВГ можно рассматривать как одну из терапевтических целей при лечении СД.

Литература

1. Бродовская А. Н., Батрак Г. А. Взаимосвязь вариабельности гликемии с наличием сосудистых поражений у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13. – №. 5. – С. 27-34.
2. Бродовская А. Н., Батрак Г. А. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ КАК СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА //Молодежь-практическому здравоохранению. – 2019. – С. 253-256.
3. Волкова А. Р. и др. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии //Нефрология. – 2020. – Т. 24. – №. 4. – С. 46-54.
4. Дедов И. И. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг //Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – №. 2. – С. 104-123.
5. Климонтов В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 10. – С. 80-87.
6. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. – 2014. – №. 2. – С. 76-82.
7. Климонтов В. В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы //Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №. 6. – С. 513-523.
8. Рави Р. и др. Современные концепции и клиническое значение вариабельности гликемии // Диабет и метаболический синдром: клинические исследования и обзоры. – 2021. – с. 15. – №. 2. – с. 627-636.
9. Ямашкина Е. И. и др. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА //XLVII Огарёвские чтения. – 2019. – С. 274-278.

10. Kilpatrick E. S., Rigby A. S., Atkin S. L. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes //Diabetes care. – 2009. – Т. 32. – №. 10. – С. 1901-1903.
11. Lachin J. M. et al. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial //Diabetes care. – 2017. – Т. 40. – №. 6. – С. 777-783.
12. Valente T., Arbex A. K. Glycemic variability, oxidative stress, and impact on complications related to type 2 diabetes mellitus //Current Diabetes Reviews. – 2021. – Т. 17. – №. 7. – С. 1-11.

УДК: 616–002.782–056.25–092–08

Волгина Е.В., Кушнаренко Н.Н.

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АДИПОКИНОВ, УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПОМ ОЖИРЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ЛИРАГЛУТИДА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Изучалось влияние препарата Лираглутид из группы аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 на уровень мочевой кислоты, васпина, висфатина, оментина, ретинолсвязывающего протеина-4 у больных подагрой и метаболически нездоровым ожирением. Показано, что у больных подагрой в сочетании с метаболически нездоровым ожирением выявлено существенное увеличение в сыворотке крови уровня мочевой кислоты, васпина, ретинол-связывающего протеина-4 и висфатина, на фоне снижения концентрации оментина, также отмечается статистически значимое снижение индекса массы тела и окружности талии

Ключевые слова: подагра; васпин; висфатин; оментин; ретинолсвязывающий протеин-4

Volgina E.V., Kushnarenko N.N.

CHANGES IN SOME ADIPOKINES, URIC ACID LEVELS AND BODY WEIGHT IN PATIENTS WITH GOUT AND METABOLIC UNHEALTHY OBESITY PHENOTYPE AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF AN ANALOG OF THE HUMAN GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 LIRAGLUTIDE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The effect of the drug Liraglutide from the group of analogs of human glucagon-like peptide-1 on the level of uric acid, vaspin, visfatin, omentin, retinol-binding protein-4 in patients with gout and metabolically unhealthy obesity was studied. It was shown that in patients with gout in combination with metabolically unhealthy obesity, a significant increase in the

serum levels of uric acid, vaspin, retinol-binding protein-4 and visfatin was revealed, against the background of a decrease in the concentration of omentin, there was also a statistically significant decrease in body mass index and waist circumference

Key words: gout; vasin; visfatin; omentin; retinol-binding protein-4

Введение: Подагра с многолетней историей по-прежнему остается актуальной проблемой, в связи с ростом распространенности и заболеваемости во многих странах мира в течение последних 50 лет. В 2015 году опубликованы результаты 15ти летнего британского исследования (1997-2012гг) с участием более 4,5 миллионов человек, которое показало, что мужчины имеют значительно более высокую распространенность подагры, чем женщины [3]. Это гендерное различие наблюдается с соотношением мужчин и женщин 5:1. Заболеваемость у мужчин также выше, чем у женщин [3]. Распространенность гиперурикемии среди населения России, по данным исследования ЭССЭ-РФ с участием 14497 человек, составила 16,8%, в том числе, 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин. Данные национальной репрезентативной выборки (2012г) доказали, что распространенность метаболического синдрома очень высока у людей с подагрой [1]. Так, распространенность метаболического синдрома составила 60% у мужчин с подагрой и у 25% среди лиц без подагры. Нарастание частоты метаболического синдрома четко коррелирует с возрастом: от 27% – среди 20–39–летних до 71% выше 40 лет [12]. В патогенезе подагры важное место отводится кристаллам моноурата натрия, которые первично осаждаются в тканях с более низкой температурой и слабой васкуляризацией [6]. Морбидное ожирение увеличивает внутрисуставные концентрации протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы и нарушает метаболизм костной и хрящевой тканей, увеличивая склонность к формированию и отложению кристаллов моноурата натрия [5]. Активно продолжают исследоваться новые, ранее неизвестные механизмы взаимодействия кристаллов моноурата натрия и новых молекул висцеральной жировой ткани [4,7,8,9,10]. Ретинолсвязывающий белок-4, который специфически транспортирует ретинол в кровотоке и в основном секретируется печенью и жировой тканью [11]. Адипоциты являются основным типом клеток, экспрессирующим RBP4 в подкожной жировой клетчатке. RBP4 в адипоцитах человека подавляется провоспалительными цитокинами TNF- α и IL-1 β . Оментин-1 недавно идентифицированный адипокин, который предпочтительно экспрессируется в висцеральной сальниковой жировой ткани [9]. Он оказывает сенсibiliзирующее действие на инсулин, а его выработка подавляется при ожирении. Описан противовоспалительный эффект оментина на экспрессию TNF- α -индуцированной циклооксигеназы-2 в эндотелиальных клетках сосудов и в клетках гладкой мускулатуры. Васпин принадлежит к группе серпиновых белков и является ингибитором сериновых протеаз [7]. Предполагается, что васпин ингибирует активность разрушающей инсулин сериновой протеазы калликреина 7 в островках поджелудочной железы, что может увеличить продолжительность циркуляции инсулина. Висфатин впервые описан в 2004 году как инсулиномиметик адипокин [4]. Висфатин взаимодействует с рецепторами инсулина в местах, отличных от мест связывания инсулина, снижая уровень глюкозы в крови за счет увеличения использования глюкозы клетками мышц и печени. Он также

стимулирует действие инсулина, индуцируя фосфорилирование инсулиновых рецепторов 1 и 2. В 2023 году датские ученые провели исследование влияния регулярных физических упражнений, агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 Лираглутида или их комбинации на тяжесть метаболического синдрома, абдоминальное ожирение [8]. Однако в современной литературе не было найдено данных о влиянии препарата Лираглутид на уровень мочевой кислоты и уровень новых молекул висцеральной жировой ткани.

Цель: Таким образом, в настоящее время становится актуальным изучение влияния агПП-1 на уровень мочевой кислоты, васпина, висфатина, оментина, ретинолсвязывающего протеина-4 у больных подагрой и метаболически нездоровым ожирением.

Материалы и методы: обследовано 25 мужчин с первичной подагрой, средний возраст составил $43,6 \pm 7,3$ года. Контрольная группа состояла из 16 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев ACR/EULAR, 2015 г., Wallace S.L., 1977. Метаболический синдром устанавливали в соответствии с критериями ВНОК (2013): объем талии (ОТ) ≥ 94 см в сочетании со следующими критериями: ТАГ $\geq 1,7$ ммоль/л; ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л; ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.; уровень глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л. Все пациенты имели хроническую бестофусную форму подагры в межприступный период. Все пациенты, включенные в исследование, придерживались рекомендаций по изменению образа жизни согласно обновленным в 2020 году рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR). Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывался по формуле:

$$\frac{\text{ОТ} * \text{ТАГ}}{1,31}$$

$$39,68 + (1,88 * \text{ИМТ}) - 1,03 \text{ ЛПВП},$$

где ОТ - окружность талии; ИМТ - индекс массы тела; ТАГ - триглицериды; ЛПВП - липопротеиды высокой плотности. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м^2). Для оценки типа распределения жировой ткани проводилось измерение гибкой сантиметровой лентой ОТ и окружности бедер (ОБ), с расчетом отношения ОТ/ОБ. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов изучалась концентрация васпина (ELISA Kit for Visceral Adipose Tissue Derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin) SEA706Hu), висфатина (ELISA Kit for Visfatin (VF) SEA638Hu), оментина (ELISA Kit for Intelectin 1 (ITLN1) Omentin SEA933Hu), ретинолсвязывающего протеина-4 (ELISA Kit for Retinol Binding Protein 4, Plasma (RBP4) SEA929Hu), с помощью колориметрического метода изучалась концентрация уровня мочевой кислоты сыворотки крови. Инъекции Лираглутида проводились в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки по 0,6 мг 1 раз в сутки в течение первой недели. Затем рекомендовалась эскалация на 0,6 мг каждую неделю до достижения дозы 18 мг в сутки. Далее участники осуществляли инъекции в дозе 1,8 мг в течение 3 месяцев. Таким образом, срок наблюдения составил 3 месяца. Лабораторные исследования и оценка антропометрических показателей проводились исходно, а также через 3 месяца. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0.

Результаты: При изучении новых молекул ожирения было выявлено парадоксальное повышение уровня RBP-4 ($29,6 \pm 8,4$ нг/мл) как активного провоспалительного маркера при снижении ИМТ, ИВО, ОТ в 1,5 раза. Через 3 месяца после лечения было отмечено

статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, ИВО и ОТ (во всех случаях $p < 0,01$). Медиана ИМТ - $38,47 \pm 4,75$ кг/м². Ожирение 1 степени диагностировано у 40 % ($n = 10$), 2 степени у 31,1 % ($n = 8$), 3 степени у 28,8 % ($n = 7$). Медиана потери веса за 3 месяца лечения – $5,77 \pm 1,98$ кг. У больных подагрой хроническим течением уровень мочевой кислоты сыворотки крови снизился на 16,8% в сравнении с показателями мочевой кислоты до проводимой терапии (уровень мочевой кислоты – $398,67 \pm 76,15$ мкмоль/л; на фоне лечения средний уровень мочевой кислоты сыворотки крови $276 \pm 72,12$ мкмоль/л.) При изучении васпина, висфатина и оментина-1 на фоне лечения 12 недель Лираглутидом получены разнонаправленные данные. Так уровень противовоспалительных маркеров васпина после лечения увеличился в 2,1 раза (среднее значение $187 \pm 4,88$ пг/мл), оментина-1 в 2,9 раза ($357 \pm 16,33$ нг/мл), а уровень провоспалительного висфатина снизился на 23% ($583 \pm 27,7$ нг/мл). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь ИМТ, ИВО и ОТ с содержанием в сыворотке крови васпина, ретинолсвязывающего белка-4 и висфатина (коэффициенты корреляции от 0,44 до 0,57, $p < 0,05$) и обратная корреляционная взаимосвязь с содержанием оментина (коэффициент корреляции $-0,29$, $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь показателя мочевой кислоты сыворотки крови и содержанием васпина, висфатина, RBP-4 (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,49, $p < 0,05$).

Выводы: Таким образом, на фоне 12-недельной терапии больных подагрой, сопряженной с ожирением Лираглутидом в сочетании с диетотерапией установлено, что ИМТ снизился на 19%; уровень мочевой кислоты сыворотки крови снизился на 16,8%. Уровень провоспалительных маркеров снизился на 23%, а противовоспалительных маркеров васпина и оментина-1 после лечения увеличился в 2,1 и 2,9 раза соответственно. Таким образом Лираглутид может использоваться как перспективный препарат для лечения подагры в сочетании с ожирением

Литература:

1. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA.– 2000.– № 238.– p. 2404–10–URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192685> (date of the application: 25.09.2023)
2. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci 2005; 102: 10610–10615. doi: 10.1073/pnas.0504703102–URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030142/> (date of the application: 10.07.2023)
3. Kuo C-F, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study Ann Rheum Dis 2015;74:661–667– URL: <https://ard.bmj.com/content/74/4/661.long> (date of the application: 12.09.2023)
4. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. J Leukoc Biol. 2008;83:804–816– URL: <https://academic.oup.com/jleukbio/article-abstract/83/4/804/6975443> (date of the application: 10.11.2023)
5. Ma LD, et al. Clinical characteristics in gout patients with different body mass index. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017;56(5):353-357– URL: <https://rs.yiigle.com/cmaid/988761> (date of the application: 20.06.2023)

6. Ng H.Y. et al. Alterations of renal epithelial glucose and uric acid transporters in fructose induced metabolic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6):1822–31– URL: <https://karger.com/kbr/article/43/6/1822/187990/> (date of the application: 15.10.2023)
7. Phalitakul S. et al. Vaspin prevents TNF- α -induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF- κ B and PKC θ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Res* 2011; 64: 493–500– URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/> (date of the application: 19.06.2023)
8. Sandsdal, R.M., Juhl, C.R., Jensen, S.B.K. et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 22, 41 (2023)– URL: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01765-z> (date of the application: 23.06.2023)
9. Yamawaki H. et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408: 339–343– URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/> (date of the application: 20.06.2023)
10. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al.. ‘Identification of Omentin as a Novel Depot-Specific Adipokine in Human Adipose Tissue: Possible Role in Modulating Insulin Action’. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2006) 290:E1253–61. doi: 10.1152/ajpendo.00572.2004– URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/> (date of the application: 10.07.2023)
11. Yao-Borengasser A, Varma V, Bodles AM, Rasouli N, Phanavanh B, Lee MJ, et al.. ‘Retinol Binding Protein 4 Expression in Humans: Relationship to Insulin Resistance, Inflammation, and Response to Pioglitazone’. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92:2590–7. doi: 10.1210/jc.2006-0816– URL: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/7/2590/2598488> (date of the application: 05.08.2023)
12. Zhu Y, et al. Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007-2008; *Am J Med.* 2012 Jul;125(7):679– URL: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(12\)00189-1/](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(12)00189-1/) (date of the application: 12.11.2023)

УДК: 616-092.9

Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Чернышов Н.А., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р.

**АНАЛИЗ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ЖИДКОСТИ
БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Томск, Россия*

Резюме. Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме ранних изменений в бронхолегочной системе на фоне метаболического синдрома. Целью исследования являлась оценка изменений лабораторных показателей жидкости бронхоальвеолярного

лаважа во взаимосвязи с уровнем системных маркеров воспаления у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. Установлено, что специфическими лабораторными изменениями, характеризующими негативное влияние факторов метаболического синдрома на состояние бронхолегочной системы у экспериментальных животных, являются изменения состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а именно, увеличение концентрации общего белка и повышение концентрации IL-6, которые положительно коррелируют с увеличением удельной массы висцеральной жировой ткани и повышением концентрации лептина в крови.

Ключевые слова: метаболический синдром, воспаление, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, цитокины.

Voronkova O.V., Birulina J.G., Chernyshov N.A., Esimova I.E., Hasanova R.R.

ANALYSIS OF MARKERS OF INFLAMMATION IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

Abstract. The article is devoted to the current problem of early changes in the bronchopulmonary system against the background of metabolic syndrome. The aim of the study was to evaluate changes in laboratory parameters of bronchoalveolar lavage fluid in relation to the level of systemic markers of inflammation in rats with experimental metabolic syndrome. It was found that specific laboratory changes characterizing the negative effect of metabolic syndrome factors on the state of the bronchopulmonary system in experimental animals are changes in the composition of bronchoalveolar lavage fluid, namely, an increase in the concentration of total protein and an increase in the concentration of IL-6, which positively correlate with an increase in the specific mass of visceral adipose tissue and an increase in the concentration of leptin in the blood.

Keywords: metabolic syndrome, inflammation, bronchoalveolar lavage fluid, cytokines.

Введение. В настоящее время метаболический синдром (МС) является крайне важной и актуальной проблемой современной медицины и представляет собой патологическое состояние, которое объединяет в себе целый ряд метаболических и функциональных нарушений, таких как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, а также дислипидемия и артериальная гипертензия [3, 8].

Важно также отметить, что МС имеет достаточно широкий спектр коморбидности, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, заболевания печени, органов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет 2 типа. Известно также, что факторы МС оказывают влияние и на состояние бронхолегочной системы, однако патогенетические аспекты такого влияния в настоящее время изучены недостаточно, поскольку большинство исследований носят клинический характер, а патологический процесс в бронхолегочной системе развивается медленно, клинические проявления дыхательной недостаточности значительно отсрочены, что затрудняет исследование патогенеза морфофункциональных изменений органов бронхолегочной в самом начале формирования патологического процесса [1, 9]. В связи с этим большой интерес представляет использование животных

моделей, которые позволяют исследовать механизмы формирования и прогрессирования патологического процесса, на самых ранних этапах развития метаболических нарушений, ассоциированных с МС.

Цель исследования: охарактеризовать изменение лабораторных показателей жидкости бронхоальвеолярного лаважа во взаимосвязи с уровнем системных маркеров воспаления у крыс с экспериментальным МС.

Объекты и методы исследования. Эксперимент был выполнен на 33 крысах самцах линии Wistar, средняя масса тела животных составила 32,3 г, возраст животных на начало эксперимента – 6 недель. Все животные были разделены на опытную (18 крыс) и контрольную (15 крыс) группы. Животные контрольной группы получали стандартный корм, тогда как животные опытной группы содержались на специальной высокожировой и высокоуглеводной диете в течение 12 недель. Состоятельность воспроизведенной модели диет-индуцированного МС проводили на основании оценки морфофизиологических и биохимических показателей. Всем животным в начале и в конце эксперимента проводилось измерение массы тела, артериального давления, а также определение удельного веса висцеральной жировой ткани и печени после эвтаназии. В качестве основных биохимических показателей экспериментальным животным проводилось определения концентрации глюкозы в крови натощак, концентрации общего белка, общего холестерина, триацилглицеролов, холестерина в составе липопротеинов очень низкой, низкой и высокой плотности. Помимо этого, также определяли концентрацию лептина и С-реактивного белка в сыворотке крови крыс.

Кровь для исследования биохимических показателей забирали из сердца в вакутейнеры с активатором свертывания для получения сыворотки. Исследование биохимических показателей проводили при помощи автоматического биохимического анализатора Architect c4000 (Abbot, США). Концентрацию лептина и С-реактивного белка в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Leptin Rat ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific; США и Rat CRP ELISA Kit, Elabscience Biotechnology; Китай соответственно.

Для выявления изменений в бронхолегочной системе после 12-недельного эксперимента и эвтаназии животных, на изолированном комплексе «сердце-легкие» выполняли бронхоальвеолярный лаваж. Для промывания легких использовали изотонический физиологический раствор. Полученную жидкость использовали для определения концентрации IL-6, а также концентрации общего белка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 23. Соответствие данных нормальному распределению проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка, дальнейший анализ различий между выборками проводили при помощи t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Содержание животных опытной группы на специальной высокожировой и высокоуглеводной диете приводило к статистически значимому изменению морфофизиологических и биохимических показателей по сравнению с контрольной группой. Было зарегистрировано повышение массы тела, увеличение

удельной массы висцеральной жировой ткани и печени, повышение артериального давления, а также увеличение концентрации общего белка и глюкозы в крови. Кроме того, были зарегистрированы изменения показателей липидного спектра, которые характеризовались повышением концентрации триацилглицеролов, общего холестерина, холестерина липопротеинов очень низкой и низкой плотности, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Все изменения липидного спектра привели к повышению коэффициента атерогенности более чем в 1,5 раза ($p=0,024$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было зарегистрировано повышение концентрации лептина примерно в 1,5 раза и повышение концентрации С-реактивного белка более чем в 2,5 раза у животных с МС по сравнению с животными контрольной группы.

Таблица 1

Изменения морфофизиологических и биохимических показателей крыс под влиянием высокожировой и высокоуглеводной диеты

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Опытная группа (n=18)	p-уровень
Масса тела, г	433,32±39,4	489,1±47,9*	p=0,012
Удельная масса висцеральной жировой ткани, г	2,2±0,2	4,3±0,6*	p=0,004
Удельная масса печени, г	3,1±0,4	4,2±0,5*	p=0,003
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	130,4±9,5	145,1±8,7*	p=0,014
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	86,5±9,3	101,4±12,2*	p=0,028
Общий белок, г/л	52,7±3,4	66,7±3,8*	p=0,034
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,7±0,5	6,6±0,4*	p=0,003
Триацилглицеролы, ммоль/л	0,7±0,2	1,7±0,5*	p=0,001
Общий холестерол, ммоль/л	1,7±0,2	2,3±0,3*	p=0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,9±0,2	1,4±0,4*	p=0,025
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,3±0,1	0,5±0,1*	p=0,031
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,6±0,1	0,4±0,1*	p=0,003
Лептин, нг/мл	3,1±0,3	4,5±0,1*	p=0,012
С-реактивный белок, нг/мл	4,0±0,4	10,5±1,3*	p=0,001
Коэффициент атерогенности	2,5±0,3	3,8±0,7*	p=0,024

Примечание: * – различия значений параметров у животных опытной и контрольной группы статистически значимы ($p<0,05$)

Как известно, ожирение сопровождается увеличением массы висцеральной жировой ткани за счет гипертрофии и гиперплазии адипоцитов. Висцеральная жировая ткань является метаболически активным органом и продуцирует большой спектр биологически активных веществ (адипокинов). Лептин – один из основных адипокинов, его повышенная продукция гипертрофированными адипоцитами приводит к развитию гиперлептинемии и лептинорезистентности, дальнейшему прогрессированию метаболических нарушений, а также развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы [4, 5].

При исследовании концентрации IL-6 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у

животных с МС было выявлено статистически значимое повышение концентрации IL-6 на 83% по сравнению с интактными животными. Кроме того, было зарегистрировано повышение концентрации общего белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа в среднем в 1,5 раза по сравнению с животными опытной группы.

Известно, что IL-6 имеет важное значение, прежде всего, для миграции нейтрофилов в очаг воспаления, так как способствует синтезу необходимых хемокинов и является одним из основных маркеров воспаления бронхолегочной системы. Кроме того, IL-6 является потенциальным предиктором развития легочного фиброза и повреждения эпителия легких, а, следовательно, играет очень важную роль в развитии и прогрессировании эмфизематозных изменений легочной ткани [2, 6].

С целью выявления патогенетических взаимосвязей между факторами МС и параметрами, характеризующими морфофункциональное состояние бронхиального и респираторного отделов бронхолегочной системы у экспериментальных животных, нами был проведен корреляционный анализ, позволяющий с использованием коэффициентов корреляции определить наличие и силу зависимости между соответствующими переменными. По результатам проведенного анализа была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией лептина в крови у животных опытной группы с уровнем глюкозы ($r=0,623$, $p<0,001$), массой тела ($r=0,574$, $p=0,005$) и массой висцеральной жировой ткани ($r=0,552$, $p=0,022$).

Наряду с этим установлено, что концентрация лептина в сыворотке крови положительно коррелировала с концентрацией IL-6 ($r=0,573$, $p=0,005$) и общего белка ($r=0,355$, $p=0,020$) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Кроме того, была выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между массой висцеральной жировой ткани и уровнем IL-6 ($r=0,486$, $p=0,005$) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Оценка корреляционных взаимосвязей между факторами МС и лабораторными показателями жидкости бронхоальвеолярного лаважа позволила нам оценить степень негативного влияния факторов МС на состояние бронхолегочной системы. Увеличение массы висцеральной жировой ткани приводит к развитию системного субклинического воспаления, развивающегося в жировой ткани, а также развитию и прогрессированию других факторов МС. Медиаторы воспаления, попадая в системный кровоток, инициируют развитие локальной воспалительной реакции в других системах организма, в том числе и в бронхолегочной системе, что и проявляется изменениями лабораторных показателей жидкости бронхоальвеолярного лаважа, которые носят воспалительный характер [7].

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать заключение о том, что содержание животных на специальной высокожировой и высокоуглеводной диете приводит к развитию всех компонентов МС. Специфическими лабораторными изменениями, характеризующими негативное влияние факторов МС на состояние бронхолегочной системы у экспериментальных животных, являются изменения состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а именно, увеличение концентрации общего белка и повышение концентрации IL-6, которые положительно коррелируют с увеличением удельной массы висцеральной жировой ткани и повышением концентрации лептина в крови.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента

Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).

Литература

1. Chen, W. Metabolic syndrome and PCOS: pathogenesis and the role of metabolites / W. Chen, Y. Pang // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 869- 889.
2. Epstein Shochet, G. TGF- β pathway activation by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fibroblast derived soluble factors is mediated by IL-6 trans-signaling / G. Epstein Shochet, E. Brook, B. Bardenstein-Wald et al // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 56.
3. Saklayen, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M.G. Saklayen // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 12.
4. Будневский, А.В. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинко-патогенетические взаимосвязи / А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш, Е.С. Овсянников и др. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 10. – С. 110-114.
5. Вербовой, А.Ф. Ожирение – основа метаболического синдрома / А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 142-149.
6. Виткина, Т.И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2018. - № 69. – С. 97-106.
7. Воронкова, О.В. Роль факторов метаболического синдрома в патогенезе респираторных нарушений / О.В. Воронкова, Ю.Г. Бирулина, Т.В. Саприна и др. // *Пульмонология*. – 2023. – Т. 33, № 4. – С. 552-558.
8. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская и др. ; М.: ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России; ООО “Силицея-Полиграф”. 2021. — с. 174.
9. Фоминых, Ю.А. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, Ю.П. Соусова и др. // *Университетский терапевтический вестник*. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 84-101.

УДК 616.71-08.93-074:611.018.4

Галашина Е.А.

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ, СОПРОВОЖДАЮЩИМСЯ ОСТЕОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ (ОБЗОР)

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

Резюме. Целью обзора был анализ отечественной и иностранной научной литературы, посвящённой поиску маркеров метаболизма костной ткани при первичном остеоартрозе (ОА), сопровождающимся остеопорозом различной степени выраженности для ранней диагностики лиц с данной сочетанной патологией. Проанализированы 107 публикаций из следующих баз данных (e-library, PubMed, Google

Scholar, SpringerLink и Elsevier), по ключевым словам, и их комбинациям: «первичный остеоартроз»; «остеопороз»; «остеопения»; «маркеры метаболизма костной ткани. В итоге в обзор включены 16 наиболее ценных источников для раскрытия данной темы. Показано, что первичный ОА, сопровождающийся остеопорозом, следует оценивать с помощью определения маркеров метаболизма костной ткани для ранней диагностики лиц с данной сочетанной патологией.

Ключевые слова: первичный остеоартроз, остеопороз, остеопения, маркеры метаболизма костной ткани.

Galashina E.A.

**INDICATORS OF BONE TISSUE METABOLISM IN OSTEOARTHRIS
ACCOMPANIED BY OSTEODEFICIENCY CONDITIONS
(REVIEW)**

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

Abstract. Objective of review was to analyze Russian and foreign scientific literature dedicated to search of bone tissue metabolism markers in primary osteoarthritis (PO), accompanied by osteodeficiency conditions of varying severity for early diagnostics of patients with this combined pathology. 107 publications from following databases were analyzed (e-library, PubMed, Google Scholar, SpringerLink and Elsevier) using keywords and their combinations: “primary osteoarthritis”; "osteoporosis"; "osteopenia"; “markers of bone metabolism”. As a result, review included 16 of most valuable sources for covering this topic. It has been shown that primary OA, accompanied by osteodeficiency conditions, should be assessed by determining of bone metabolism markers for early diagnostics of individuals with this combined pathology.

Keywords: primary osteoarthritis, osteoporosis, osteopenia, bone metabolism markers.

Введение. Остеоартроз (ОА) и остеопороз (ОП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, имеющих общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Оба заболевания представляют собой медико-социальную проблему во всем мире с важными клиническими и экономическими последствиями. ОА – это метаболическое дегенеративное заболевание, характеризующееся повреждением суставных структур, включая суставной хрящ, капсулу, субхондральную кость и периартикулярные ткани. Распространенность ОА крупных суставов среди жителей России, страдающих ревматологическими заболеваниями, составляет более 4 млн. на 2012-2013 гг., причем свыше половины этих больных приходится на лиц старше трудоспособного возраста [1, 2]. Встречаются пациенты, у которых воспалительно-деструктивные процессы, происходящие в костной ткани, сочетаются с пониженными показателями ее минеральной плотности, то есть с ОП и остеопенией. ОП – системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется прогрессирующим уменьшением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, последствием чего является повышение ее ломкости и риск перелома от незначительной травмы [3]. По данным ВОЗ, ОП сегодня

– одна из самых распространенных патологий, который наряду с инфарктом, инсультом, раком и внезапной смертью, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным НИИ ревматологии РАМН, в России ОП имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении [4]. Наличие ОП у лиц, страдающих ОА, встречается часто, эти заболевания имеют сходные патогенез и факторы риска (пожилой и старческий возраст, женский пол, дефицит эстрогенов, длительность постменопаузы более 10 лет) [5,6].

Целью обзора явился анализ отечественной и иностранной научной литературы, посвященный поиску показателей метаболизма костной ткани при первичном ОА, сопровождающимся остеопорозными состояниями различной степени выраженности для ранней диагностики лиц с данной сочетанной патологией.

Методика написания обзора. Проанализированы 107 литературных источников на русском и английском языках из следующих электронных баз данных (e-library, PubMed, Google Scholar, SpringerLink и Elsevier) за период с 2005 по 2022 г. Были использованы ключевые слова и их комбинации: «первичный остеоартроз»; «остеопороз»; «osteopenia»; «маркеры метаболизма костной ткани». После использования критериев исключения в данный обзор включены 16 наиболее значимых работ для изучения указанной нами темы.

Показатели метаболизма костной ткани. Нарушения метаболических процессов в костной ткани характеризуются изменениями функциональной активности остеобластов и остеокластов. Эти процессы могут быть количественно оценены с помощью маркеров костного метаболизма при различных остеодефицитных состояниях. Наиболее часто применяемые показатели резорбции (ферменты, продукты распада коллагена) и формирования костной ткани (ферменты, неколлагеновые белки, продуцируемые остеобластами) обсуждаются ниже.

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза – лизосомальный фермент, характеризующий возрастание активности остеокластов и отражающий процессы деградации костного матрикса [7]. В работе Y. Saita, et al. (2014) у части постменопаузальных женщин с поздними стадиями ОА коленного сустава и диагностированным ОП активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы в синовиальной жидкости была выше, чем в сыворотке крови, но без существенной разницы, что, вероятно, косвенно указывает на локальное усиление процессов костной резорбции [8].

N-концевой телопептид (карбокситерминальный телопептид) и C-концевой телопептид (аминотерминальный телопептид) являются фрагментами деградации коллагена I типа [9]. Найдено единичное мини-сообщение, в котором говорится об оценке NTX-I как биомаркера, отражающего общую скорость костного метаболизма при одновременном протекании ОА и ОП [10].

C-концевой телопептид (CTX-I). В качестве часто используемого маркера костной резорбции выступает тест, позволяющий определить содержание C-концевых телопептидов в сыворотке крови (Serum Cross Laps). Исследования А.С. Кайсинова и др. (2017) установили увеличение сывороточного уровня СТХ в группе женщин с ОА ТБС и сопутствующим остеопеническим синдромом по сравнению с содержанием данного маркера у практически здоровых лиц, что подтверждает усиление процессов резорбции костной ткани [11]. В диссертационном исследовании А.Б. Лепшковой (2018) показано,

что у лиц женского пола, находящихся в постменопаузе, с КА в сочетании с остеопенией зафиксировано увеличение содержания СТХ в сыворотке крови по отношению к полученным данным контрольной группы, что также может косвенно свидетельствовать о деструктивных процессах в суставе [12].

Остеокальцин (osteocalcin, OCN) – специфический К-зависимый неколлагеновый белок межклеточного матрикса, связывающий кальций и гидроксиапатиты, который синтезируется остеобластами. По некоторым данным, этот маркер отражает второй этап костеобразования – минерализацию синтезированного коллагена I типа [13]. Так, в публикации Е.В. Гладковой и др. (2017) продемонстрировано, что у пациенток с ОА старшей возрастной группы, сопровождающимся постменопаузальным ОП, уровень OCN в сыворотке крови был ниже по сравнению с данным показателем группы контроля, что, вероятно, может говорить о дисбалансе костного ремоделирования [14].

Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР). Уровень данной формы щелочной фосфатазы в кровотоке положительно коррелирует со скоростью образования костной ткани [15]. По данным Е.В. Гладковой и др. (2015) у пациентов с поздними стадиями ОА в сочетании с остеопорозом и остеопенией происходило снижение содержания ВАР в сыворотке крови по отношению к группе пациентов без признаков остеопороза [16].

Заключение. Анализ научной литературы позволяет утверждать, что первичный ОА, сопровождающийся остеопорозом и остеопенией следует оценивать в том числе и с помощью показателей метаболизма костной ткани для более ранней диагностики данной сочетанной патологии.

Литература

1. Новаков, В.Б. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) / В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносос // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, вып. 1. – С. 112-120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
2. Microenvironment in Subchondral Bone: Predominant Regulator for the Treatment of Osteoarthritis / W Hu, Y Chen, C Dou [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. 413-422. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218089
3. Игнатъев, А.М. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеопорозе и остеопорозе / А.М. Игнатъев, Н.И. Турчин // Травма. – 2020. – Т. 21, вып. 6. - С. 16-20. DOI: 10.22141/1608-1706.6.21.2020.223883
4. Процессы костного ремоделирования на этапах коррекции экспериментально индуцированного остеопороза / А.А. Байрамов, Е.И. Маевский, А.О. Зеленер [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – Т. 1, вып. 117. – С. 23-29. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).23-29
5. Белых, Е.В. Частота остеопороза и факторы риска его развития у женщин, страдающих остеоартрозом / Е.В. Белых, Л.В. Меньшикова // Современные проблемы ревматологии. – 2005. - № 2. - С. 77-81.
6. Остеопороз при гонартрозе и коксартрозе. Т.С. Ютовец, М.В. Ермолаева, О.В. Синяченко [и др.] // Травма. – 2012. - Т. 13, вып. 4. – С. 103-107.

7. Кузьмина, Д.А., Воронцов, П.В. Биохимические методы оценки костного метаболизма. Маркеры и их клиническое значение. Лабораторная и инструментальная диагностика в клинической практике. Д.А. Кузьмина, П.В. Воронцов // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т.3, вып.8. – С. 99-106.
8. Bone turnover markers (BTMs) one turnover markers in the synovial fluid in the patients with osteoarthritis correlates with osteoarthritis correlates with the serum level of BTMs though some patients with osteoporosis exhibit mismatched increase in bone resorption activity in synovial fluid / Y Saita, K Kurata, T Sato [et al] // Osteoarthritis and Cartilage. - 2014. - № 4. – P. 57- 58.
9. Биохимические маркёры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе / И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2013. Т. 57, вып. 4. – С. 119-123.
10. Atik, OŞ. The role of biomarkers in osteoarthritis and osteoporosis for early diagnosis and monitoring prognosis / OŞ Atik, EA Sezgin, Eklem Tepedelenlioğlu // Hastalik Cerrahisi. – 2019. - Vol. 30, № 2. – P. 175-176. DOI: 10.5606/ehc.2019.004
11. Исследования кальций-фосфорного обмена при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии пременопаузы / А.С. Кайсинова, А.Б. Лепшокова, Т.Б. Меньшикова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2017. Т. 19, вып. 4. – С. 520-523.
12. Лепшокова, А.Б. Санаторно-курортное лечение женщин в постменопаузе с коксартрозом в сочетании с остеопенией: дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Лепшокова Амина Борисовна; науч. рук. Н.К. Ахкубекова. - Пятигорск, 2018. - 117 с.
13. Ларина, В.Н. Возможности комплексного лабораторного обследования женщин с остеопорозом в клинической практике / В.Н. Ларина, Т.Н. Распопова, Б.Я. Барт // Клиническая медицина. – 2015. Т. 93, вып. 3. – С. 21-26.
14. Гладкова, Е.В. Особенности иммунного статуса женщин старшей возрастной группы с остеоартрозом, сопровождающимся остеопеническим синдромом / Е.В. Гладкова, Е.В. Карякина, И.В. Бабушкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. Т. 19. - С. 156.
15. Гребенникова, Т.А. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в клинической практике / Т.А. Гребенникова, В.В. Трошина, Ж.Е. Белая // Consilium Medium. – 2019. – Т. 21, вып. 4. – С. 97-102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
16. Особенности диагностики остеопороза / Е.В. Гладкова, И.А. Норкин, И.А. Мамонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №. 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19788> (21.03.23).

УДК: 616 – 073.7 – 053.2

Гольгина Д.В., Куликова К.А.

Н-ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЙ АНАЛИЗ МОЧИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В научном обзоре мы рассмотрели ряд исследований об анализе *ex vivo* протонного ядерного магнитного резонанса (Н-ЯМР) образцов мочи пациентов с фенилкетонурией. Данный метод позволяет получить более целостное представление о нарушениях метаболизма фенилаланина, способствует лучшему пониманию патофизиологии фенилкетонурии и выявляет влияние повышенного уровня фенилаланина в крови на метаболические профили пациента.

В обзоре обобщены материалы о возможном использовании Н-ЯМР в качестве дополнительного метода скрининга и мониторинга нарушений при фенилкетонурии.

Ключевые слова: фенилкетонурия; недостаточность фенилаланингидроксилазы; ген РАН; метаболомика; генотип.

Golygina D.V., Kulikova K.A.

H-NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE ANALYSIS OF URINE AS A TOOL FOR ADDITIONAL SCREENING AND MONITORING DISORDERS IN PHENYLKETONURIA IN CHILDREN

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. In a scientific review, we reviewed a number of studies on *ex vivo* proton nuclear magnetic resonance (H-NMR) analysis of urine samples from patients with phenylketonuria. This method provides a more holistic view of disorders of phenylalanine metabolism, contributes to a better understanding of the pathophysiology of phenylketonuria, and identifies the impact of elevated blood phenylalanine levels on patient metabolic profiles.

The review summarizes materials on the possible use of H-NMR as an additional method for screening and monitoring disorders in phenylketonuria.

Key words: phenylketonuria; phenylalanine hydroxylase deficiency; RAS gene; metabolomics; genotype.

Введение. Фенилкетонурия (ФКУ) – заболевание из группы наследственных нарушений метаболизма аминокислот, связанное с нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина, поступающей в организм ребенка с белковой пищей. Распространенность фенилкетонурии во всем мире оценивается в 1 на 16600 новорожденных [5], в то время как частота фенилкетонурии в Российской Федерации, по данным неонатального скрининга, составляет в среднем 1:7000 новорожденных [1]. При данном заболевании происходит мутация в гене РАН, контролирующем синтез фенилаланингидроксилазы. На сегодняшний день, известна 991 мутация гена РАН, и часто регистрируются новые, приводящие к развитию заболевания. Вследствие мутации в гене развивается метаболический блок на этапе превращения аминокислоты фенилаланина в тирозин. В зависимости от тяжести генетической мутации, лечения и диеты пациента наблюдается повышенный уровень фенилаланина в крови и тканях мозга. При отсутствии своевременного

лечения, происходит развитие грубых неврологических нарушений, то есть заболевание медленно прогрессирует, приводя к тяжелой ранней детской инвалидности [2]. Недавние исследования показали, что высокий уровень фенилаланина влияет не только на центральную нервную систему, но и на другие системы организма (например, сердце и микробиом) [3, 9].

Таким образом, в связи с высокой распространенностью в популяции, тяжестью поражений нервной и других систем организма, инвалидизирующими последствиями проблема фенилкетонурии является актуальной. В настоящее время, существуют методы диагностики данного заболевания у детей, но именно метаболомические исследования могут способствовать лучшему пониманию патофизиологии фенилкетонурии. Анализ *ex vivo* протонного ядерного магнитного резонанса (Н-ЯМР) образцов мочи пациентов с фенилкетонурией, используемый в качестве метаболомного подхода, позволяет получить более целостное представление о нарушениях метаболизма фенилаланина. Учитывая, что это быстрый, точный и эффективный метод обнаружения различных наследственных метаболических нарушений с использованием всего 540 мкл. мочи, что также требует небольшого времени на обработку и интерпретацию, возможно применение Н-ЯМР в качестве дополнительного инструмента скрининга малых молекул, связанных с врожденными ошибками метаболизма, то есть при фенилкетонурии [10].

Цель. Проанализировать ряд исследований и написать научный обзор о Н-ядерном магнитно-резонансном анализе мочи как инструменте дополнительного скрининга и мониторинга нарушений при фенилкетонурии.

Методы исследования. Был проведен систематический поиск в PubMed и дополнительный обзор библиографии отдельных исследований для выявления современных данных о диагностике фенилкетонурии у детей. При поиске были использованы такие ключевые слова, как фенилкетонурия; недостаточность фенилаланин-гидроксилазы; ген PAH; метаболомика; генотип.

Полученные результаты. Клэр Каннет, Аллан Баят, Георг Фрауэндиенст-Эггер, Питер Фрайзингер и др. провели исследование о влиянии фенилкетонурии на метаболические профили пациента [13]. Ими был проведен анализ *ex vivo* протонного ядерного магнитного резонанса (Н-ЯМР) образцов мочи к поперечному групповому исследованию пациентов с фенилкетонурией. Преимущество данного метода заключается в том, что он позволяет количественно оценить широкий спектр различных классов веществ.

Всем пациентам диагноз фенилкетонурии был выставлен и лечение было назначено вскоре после рождения. Не было существенных различий по возрасту, полу или уровню креатинина в моче у пациентов с фенилкетонурией и контрольной группы того же возраста. Для исследования использовались данные по фенилаланину в сыворотке крови, собранные на первой неделе. Как и ожидалось, концентрации фенилаланина в сыворотке ниже у более молодых пациентов. Имеется тенденция увеличения уровня фенилаланина в крови с возрастом. Это явление наблюдалось ранее и объяснялось постепенным несоблюдением пациентами диетического ограничения фенилаланина [13].

Всего было проанализировано $n=149$ метаболитов Н-ЯМР высокого разрешения, количественная оценка которых проводилась автоматически. Выявлены $n=24$ метаболита мочи, которые значительно отличались ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми

соответствующего возраста. Они ранжированы в соответствии с кратностью изменения. Эти метаболиты представляют разные классы веществ, пути и происхождение [13]:

Метаболиты, связанные с энергетическим обменом:

1-N-Метилникотинамид: показано, что его концентрации выше у пациентов с фенилкетонурией, чем у здоровых людей [13]. 1-N-Метилникотинамид содержится в различных растениях, а также в жидкостях организма. Сима Кумей, Масатомо Исио, Цукаса Нозу, Тошикацу Окумура в своем исследовании на крысах выявили возможную связь повышенного уровня 1-N-Метилникотинамида с синдромом раздраженного кишечника и дисбиозом [14]. Нобумаса Хара, Харуми Осаго, Минеоши Хиёси, Микико Кобаяши-Миура, Микако Цучия определили, что 1-N-метилникотинамид играет важную роль в метаболизме НАД в отношении клеточной энергии и «здорового старения» [15]. Вольфрам Гронвальд, Матиас С. Кляйн, Рауль Зельтнер и соавт. обнаружили, что 1-N-Метилникотинамид является прогностическим фактором такого заболевания, как поликистоз почек [8].

Щавелевоуксусная кислота: показано, что ее уровень значительно повышен у пациентов с фенилкетонурией [13]. Щавелевоуксусная кислота является промежуточным продуктом цикла лимонной кислоты (ТСА). Стивен Добровольски, Кайла Судано, Кайла Спридик, Паскаль О. Зинн и соавт. в своем исследовании показали роль щавелевоуксусной кислоты в энергетическом метаболизме на мышинной модели фенилкетонурии. Повышенные концентрации щавелевоуксусной кислоты могут указывать на нарушение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за высокого уровня фенилпирувата и снижения уровня пирувата в цикле ТСА [5].

Креатин и гуанидиноуксусная кислота: креатин играет важную роль в энергетическом обмене. Одним из предшественников эндогенного синтеза является гуанидиноуксусная кислота. Эльвира Вердучи, Мария Тереза Карбоне, Лаура Фиори показали, что оба данных метаболита существенно различаются и незначительно снижаются у пациентов с фенилкетонурией. Некоторые врожденные нарушения метаболизма связаны с дефицитом креатина. Источниками креатина в основном являются продукты, богатые мясом, но креатин также синтезируется в печени посредством глицина и аргинина. Он также снижается в сыворотке пациентов с фенилкетонурией [7].

Метаболиты, связанные с кишечником и диетическим лечением:

Винная кислота и L-цитрамаловая кислота: показано, что уровень винной и L-цитрамаловой кислот значительно повышен у пациентов с фенилкетонурией. Каждое из этих веществ, в основном, продуцируется бактериями микробиома и описано Лукашом Папротным, Агнешкой Целеевска, Малгожатой Фрайберг, Доротой Вяновска, как маркеры дисбиоза [9].

Уксусная кислота: уксусная кислота значительно повышена у пациентов с фенилкетонурией. Цзюньли Ма, Зекун Лю, Синьсинь Гао исследовали роль уксусной кислоты, вырабатываемой бактериями в кишечнике, на животных моделях. Было показано, что уксусная кислота присутствует в клетке в очень низких концентрациях, но ее концентрация значительно увеличивается под действием бактерий [12]. Цянь Чен, Хуа Чжан, Чан-Юэ Сун показали, что она также может играть роль в синдроме раздраженного кишечника [10].

В ходе исследования было выявлено участие двух новых аспектов в патофизиологии фенилкетонурии: энергетического метаболизма [7, 13, 15] и дисбактериоза [9, 12, 14]. Подтверждением дисбиоза у пациентов с фенилкетонурией служат значительные изменения концентрации 1–N–метилникотинамида, винной кислоты и L–цитрамаловой кислоты. При фенилкетонурии микробиом и дисбактериоз могут способствовать более целостному пониманию патофизиологии заболевания [4]. Конечно, данное метаболическое исследование ограничивается только возможным дисбактериозом, отражающимся в изменении концентрации метаболитов бактериального происхождения. Диетотерапия у пациентов с ФКУ может модулировать состав кишечных бактерий и способствовать его метаболомному профилю.

Также было выявлено, что новым важным аспектом патофизиологии фенилкетонурии может быть нарушение регуляции энергетического метаболизма. Было исследовано изменение метаболита, связанного с ТЦА (щавелевоуксусной кислотой), и, следовательно, возможная митохондриальная дисфункция. Энергетическая дисфункция при ФКУ наблюдалась в исследованиях на животных [5]. Нарушение регуляции энергии при фенилкетонурии может также объяснить влияние повышенного уровня фенилаланина на ткани головного мозга, а также на другие пораженные органы, такие как сердце, почки [3, 8].

Вывод. Таким образом, анализ *ex vivo* протонного ядерного магнитного резонанса (Н–ЯМР) образцов мочи пациентов с фенилкетонурией, используемый в качестве метаболомного подхода, позволяет получить более целостное представление о нарушениях метаболизма фенилаланина, способствует лучшему пониманию патофизиологии фенилкетонурии и выявляет влияние повышенного уровня фенилаланина в крови на метаболические профили пациента. Возможно использование Н–ЯМР в качестве дополнительного метода скрининга и мониторинга нарушений при фенилкетонурии.

Литература

1. Современные возможности диагностики и терапии фенилкетонурии / Г.В. Клиточенко, Н.В. Малюжинская, К.В. Степаненко // Лекарственный вестник № 1 (81). – 2021. – Том 15. – С. 24–29. – URL: <https://old.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1616505963-drugs-bulletin-2021-1-3844.pdf> (дата обращения: 15.10.2023).
2. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение / Т.В. Бушуева // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Том 9. – № 1. – С. 157–160. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenilketonuriya-u-detey-sovremennye-aspekty-patogeneza-klinicheskikh-proyavleniy-lecheniya> (дата обращения: 15.10.2023).
3. Сердечно-сосудистый фенотип взрослых пациентов с фенилкетонурией / А. Азабдафтари, М. ван дер Гит; М. Шухардт, Дж.Б. Хеннерманн, У. Плёкингер, У. Керфельд // Орфанет Дж. Редкий Дис. – 2019. – 14. – 213. – doi.org/10.1186/s13023-019-1188-0 – URL: <https://ojrd.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13023-019-1188-0.pdf> (дата обращения: 12.11.2023)
4. A Microbial Community Ecology Perspective on the Gut-Microbiome-Brain Axis / E. Goot, J. Francjan, J. Falcão Salles, A. Eddy. – DOI: 10.3389/fendo.2020.00611 – URL: https://www.frontiersin-org.translate.google/articles/10.3389/fendo.2020.00611/full?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru (дата обращения: 12.11.2023)

5. Comparative metabolomics in the Pah(enu2) classical PKU mouse identifies cerebral energy pathway disruption and oxidative stress / S.F. Dobrowolski, Y.L. Phua, C. Sudano, K. Spridik, P.O. Zinn, Y. Wang, S. Bharathi, J. Vockley, E. Goetzman. – DOI 10.1016/j.ymgme.2022.03.004 // 2022 – P. 38–45. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109671922200155X?via%3Dihub> (дата обращения: 01.11.2023)
6. Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein / N. McWhorter, M.K. Ndugga-Kabuye, M. Puurunen, S.L. Ernst – DOI: 10.3390/nu14234960 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9740314/> (дата обращения: 14.10.2023).
7. Creatine levels in patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: A pilot study. / E. Verduci, M.T. Carbone, L. Fiori, C.; C. Gualdi, G. Banderali, C. Carducci, V. Leuzzi, G. Biasucci, G.V. Zuccotti – DOI 10.3390/life11050425 –URL: [https://www-mdpi-com.translate.google/2075-1729/11/5/425?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru](https://www.mdpi-com.translate.google/2075-1729/11/5/425?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru) (дата обращения: 08.11.2023)
8. Detection of autosomal dominant polycystic kidney disease by NMR spectroscopic fingerprinting of urine. W. Gronwald, M.S. Klein, R. Zeltner, B.D. Schulze, S.W. Reinhold, M. Deutschmann, A.K. Immervoll, C.A. Böger, B. Banas, K.U. Eckardt [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2011.30. // 2011 – P. 1244–1253. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389975/> (дата обращения: 01.11.2023)
9. Development and validation of GC-MS/MS method useful in diagnosing intestinal dysbiosis. / L. Celejewska, A. Frajberg, M. Wianowska, D. – DOI 10.1016/j.jchromb.2019.121822. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023219304945?via%3Dihub> (дата обращения: 08.11.2023)
10. Evaluation of two laboratory model methods for diarrheal irritable bowel syndrome / Q. Chen, H. Zhang, C.Y. Sun [et al.]. – DOI 10.1186/s10020-022-00599-x // Mol Med 29, 2023 – URL: https://molmed-biomedcentral-com.translate.google/articles/10.1186/s10020-022-00599-x?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru (дата обращения: 01.11.2023)
11. H-Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Urine as Diagnostic Tool for Organic Acidemias and Aminoacidopathies / N. Pulido, J.M. Guevara-Morales, A. Rodriguez-López, Á. Pulido, J. Díaz, R.A. Edrada-Ebel, O.Y. Echeverri-Peña // Metabolites 2021 , 11 , 891. – DOI 10.3390/metabo11120891 – URL: https://www-mdpi-com.translate.google/2218-1989/11/12/891?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru (дата обращения: 12.11.2023)
12. Gut microbiota remodeling improves natural aging-related disorders through Akkermansia muciniphila and its derived acetic acid / J. Ma, Z. Liu, X. Gao, Y. Bao, X. Hong, He, W. Zhu, Y. Li, W.; W. Huang, N. Zheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.phrs.2023.106687 – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661823000439?via%3Dihub> (дата обращения: 01.11.2023)

13. Phenylketonuria (PKU) Urinary Metabolomic Phenotype Is Defined by Genotype and Metabolite Imbalance: Results in 51 Early Treated Patients Using Ex Vivo ¹H-NMR Analysis. / C. Cannet, A. Bayat, G. Frauendienst-Egger, P. Freisinger, M. Spraul, N. Himmelreich, M. Kockaya, K. Ahring, M. Godejohann, A. MacDonald [et al.]. – DOI 10.3390/molecules28134916 – URL: https://www-mdpi-com.translate.googleusercontent.com/1420-3049/28/13/4916?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc-(дата обращения: 08.11.2023)
14. Prostaglandin I(2) suppresses the development of gut-brain axis disorder in irritable bowel syndrome in rats. / S. Kumei, M. Ishioh, T. Nozu, T. Okumura – DOI 10.1016/j.cmet.2015.05.012. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36889449/> (дата обращения: 01.11.2023)
15. Quantitative analysis of the effects of nicotinamide phosphoribosyltransferase induction on the rates of NAD⁺ synthesis and breakdown in mammalian cells using stable isotope labeling combined with mass spectrometry. / N. Hara, H. Osago, M. Hiyoshi, M. Kobayashi-Miura, M. Tsuchiya – DOI 10.1371/journal.pone.0214000 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875389/> (дата обращения: 01.11.2023)

УДК: 616.1832-004.2-092

Гончарова А. В., Рузиева В.П., Леженкин И.В., Милюхина Д. А.

Научный руководитель: Ширшов Ю. А.

АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Резюме. Изучение патогенеза рассеянного склероза является важным и динамично развивающимся направлением медицинской науки. За последние годы произошла эволюция нескольких ключевых концепций иммунной теории возникновения рассеянного склероза и его течения. Произошел переход от традиционного взгляда на активность рассеянного склероза как в значительной степени «опосредованную Т-клетками» к понятию, что патологические процессы, связанные с рассеянным склерозом, включают двунаправленные взаимодействия между несколькими типами иммунных клеток, в том числе В-клетки как на периферии, так и в ЦНС. В данном обзоре также рассматривается влияние различных факторов на патогенез рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, демиелинизация, иммунитет.

Goncharova A.V., Ruzieva V.P., Lezhenkin I.V., Milyukhina D.A.

Scientific adviser: Shirshov Yu. A.

CURRENT DIRECTIONS IN STUDYING THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The study of the pathogenesis of multiple sclerosis is an important and dynamically developing area of medical science. In recent years, several key concepts of the immune theory of the occurrence of multiple sclerosis and its course have evolved. There has been a shift from the traditional view of MS activity as largely “T cell mediated” to the concept that the pathological processes associated with MS involve bidirectional interactions between several types of immune cells, including B cells both in the periphery and in the central nervous system. This review also examines the influence of various factors on the pathogenesis of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, demyelination, immunity.

Введение. Рассеянный склероз (РС) - хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. По данным ВОЗ, рассеянным склерозом в мире болеют примерно 1,8 млн. человек. Рассеянный склероз - наиболее распространенное неврологическое заболевание, приводящее к инвалидизации лиц молодого возраста. Дебют заболевания обычно происходит в возрасте от 20 до 50 лет, женщины болеют чаще мужчин.

РС был впервые описан в 1868 году Жаном-Мартеном Шарко, и с тех пор было идентифицировано несколько форм заболевания. Патофизиология рассеянного склероза до конца не изучена, но основные механизмы развития, определившие РС как аутоиммунное заболевание, были установлены еще в середине прошлого века.

Цель работы: провести сбор и анализ научной литературы по теме исследования.

Материалы и методы. В обзоре использовались отечественные и зарубежные литературные источники не старше пяти лет. Подбор литературы осуществлялся при помощи баз данных «PubMed», «eLIBRARY», «Cyberleninka» с использованием ключевых слов: рассеянный склероз, демиелинизирующий заболевания, аутоиммунные заболевания.

Результаты исследований. Исторически взгляд на аутоиммунную природу возникновения РС, предполагает, что течение воспалительных процессов связано с CD4 клетками, включающие Т-хелперы 1 типа [1]. Считается, что, в ЦНС запускается процесс периваскулярной демиелинизации, происходит активация глиальных клеток и нейроаксональное повреждение. За последние несколько лет произошла смена нескольких ключевых концепций иммунной теории патогенеза рассеянного склероза. Одно из обновлений связано с переходом от традиционного взгляда на активность рассеянного склероза как «опосредованного Т-клетками» к мнению, что рецидивы рассеянного склероза включают взаимодействия между несколькими типами иммунных клеток, включая В-клетки, как в периферической, так и в центральной нервной системе. Эта обновленная концепция, возникла после демонстрации высокой эффективности селективной терапии, суть которой заключается в ингибировании активности

В-клеток (например, моноклональные антитела против CD20) [2]. Следует отметить, что количество В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток увеличивается в спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом [3]. Установлено, что В-клетки участвуют в каскаде клеточного иммунного взаимодействия на периферии, взаимодействуя с антигенпрезентирующими клетками (АПК), тем самым способствуя активации и пролиферации Т-клеток. Взаимодействие с АПК оказывает влияние на транспорт антигенов и непосредственное участие в продукции цитокинов и хемокинов. Помимо экспрессии ко-стимулирующих молекул, В-клетки также могут экспрессировать ко-ингибирующие молекулы, участвующие в подавлении ответов Teff, такие как PD-L1 и его рецептор [4]. Также известно, что при рассеянном склерозе В-клетки обладают способностью не только к продукции провоспалительных цитокинов, но также и к продукции противовоспалительных. Из-за такого аномального цитокинового ответа В-клетки могут индуцировать aberrантные провоспалительные реакции Th1, Th17 и миелоидных клеток, способствуя клеточным иммунным каскадам [5].

Гетерогенность патогенетических процессов при РС свидетельствует о нарушении связи между иммунной и нервной системами, существенную роль в взаимодействии которых играют нейротрансмиттеры. Глутамат является наиболее важным из них. На данный момент описаны дополнительные механизмы глутамат-индуцированного клеточного повреждения [6]. Многочисленные исследования выявили, что при РС повышается уровень глутамата в крови. Выявлена взаимосвязь между повышением уровня глутамата и выраженности нейроаксонального повреждения, гибели олигодендроцитов в мозговой ткани пациентов, страдающих РС [7]. Так же установлена связь между уровнем глутамата в плазме крови, цереброспинальной жидкости и мозге и тяжестью течения заболевания. Предполагается, что именно эксайтотоксичность глутамата становится преобладающей при РС.

По данным литературы, в развитии РС участвуют герпесвирусы, которые персистируют в организме человека. Некоторые из них (EBV, VZV, HHV-6, HSV-1) активируют эндогенные ретровирусы человека (HERVs), которые принимают участие в патогенезе заболевания, особенно HERV-W/MSRV [8]. Белки ретровируса являются патогенными гликопротеинами, вызывающие стресс-реакцию эндоплазматического ретикулума, нейровоспаление и нейродегенерацию благодаря активации свободных радикалов, повреждающих клетки. Выявлена MSRV-специфическая мРНК в крови и цереброспинальной жидкости больных с РС, что достоверно коррелировало со стадией и типом течения болезни. Выявлены модуляции иммунного ответа против HERVs в зависимости от активности РС. Протеин EnvMSRV в активной фазе болезни вызывал продукцию преимущественно провоспалительных цитокинов, включая TNF-L и IFN-L, тогда как в стабильной фазе преобладал синтез IL-10. В настоящее время обосновывается гипотеза о том, что взаимодействие герпесвирусов с HERVs является особым звеном патогенеза рассеянного склероза в качестве пускового механизма демиелинизации в центральной нервной системе [9].

Холестерин необходим для физиологического функционирования иммунной и нервной систем. В проводимых исследованиях установлена взаимосвязь между показателями липидного профиля пациентов и клинико-радиологической картиной заболевания.

Иммуномодуляторы, используемые в терапии рассеянного склероза, вызывают специфические изменения уровня холестерина и его метаболитов [10].

Еще одним перспективным и новым направлением является изучение роли витамина D в патогенезе РС. Проведенные научные исследования выявили механизм, при помощи которого витамин D осуществляет свое влияние на иммунную систему. Большинство иммунокомпетентных клеток экспрессируют рецепторы к витамину D. Они же могут регулировать метаболизм витамина D, экспрессируя 1 α -гидроксилазу, а также способны синтезировать витамин D на паракрыном уровне. 1,25(OH) $_2$ D, в свою очередь, индуцирует пролиферацию моноцитов, усиливает экспрессию интерлейкина-1 и бактерицидных пептидов [11]. Более того, витамин D способен воздействовать на Т-лимфоциты, ингибируя продукцию провоспалительных Th-1 цитокинов и стимулирует выработку регуляторных противовоспалительных ИЛ-4,5,10 [12]. Процессы ремиелинизации при рассеянном склерозе остаются незавершёнными ввиду невозможности дифференцировки клеток-предшественниц олигодендроцитов. Это происходит в результате влияния воспалительного микроокружения клеток на их созревание. В исследованиях блокада рецепторов витамина D приводила к затормаживанию ремиелинизации клеток-предшественниц олигодендроцитов, а активация витамином D – к ускорению дифференцировки и, следовательно, ремиелинизации.

Выводы. Рассеянный склероз является распространенным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, приводящее к стойкой инвалидизации пациентов, в особенности молодого возраста. Активно проводимые на различных уровнях исследования, позволили разработать современные методы диагностики и лечения заболевания. Несмотря на это, этиотропные методы терапии на данный момент не разработаны. Данный факт обуславливает актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения патогенеза данной нозологии.

Литература

1. AntiCD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives/Monica Margoni, Paolo Preziosa, Massimo Filippi, Maria A. Rocca /Journal of Neurology (2022) 269:1316–1334
2. OIC Investigators Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis/ Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer / N Engl J Med 376(3):221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
3. B cells in multiple sclerosis/Mireia Sospedra/Curr Opin Neurol 2018 Jun;31(3):256-262 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629941/>
4. Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis/Pitchaya Wanleenuwat, Piotr Iwanowski/ Mult Scler Relat Disord 2019 Nov;36:101416 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577986/>
5. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis Borros M. Arneith/ Journal of Neuroinflammation (2019) 16:128 – URL <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1517-1>
6. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А., Деева М.В. Основные направления в изучении патогенеза рассеянного склероза // Современные проблемы науки и образования. № 5.

7. У.Ш. Кузьмина, Л.Ф. Зайнулина, В.А. Вахитов, К.З. Бахтиярова, Ю.В. Вахитов. /Роль глутамата в патогенезе рассеянного склероза//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 8, с. 160-167
8. Е.А. Статинова, Н.В. Фоминова, В.С. Сохина. Актуальные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза. Вестник гигиены и эпидемиологии. Том 68. ДонНМУ им. М. Горького. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43089279>
9. Multiple sclerosis – associated retroviral agent (MSRV) –stimulated cytokine production in patients with relapsing –remitting multiple sclerosis / M.Saresella, A. Rolland, I. Marventano // Multiple Sclerosis journal. Vol.15, №4. – P. 443 – 447.
10. Balazs Lorincz, Elizabeth C Jury/ The role of cholesterol metabolism in multiple sclerosis// From molecular pathophysiology to radiological and clinical disease activity, Autoimmunity Reviews, Vol. 21, Issue 6, 2022.
11. Vitamin D's Effect on Immune Function Pieter-Jan Martens, Conny Gysemans , Annemieke Verstuyf , And Chantal Mathieu /Nutrients. 2020 Apr 28;12(5):1248. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353972/>
12. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment/ Steve Simpson Jr , Ingrid van der Mei, Bruce Taylo/Med Chem 2018 Feb 6;14(2):129-143

Гурулёва Е.О., Содномова С.Б., Жамбалова С.Б., Митюков В.А., Байке Е.Е.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Туберкулез у больных ВИЧ инфекцией выступает основной причиной смертности среди вторичных инфекций. При данной коинфекции затрагиваются схожие звенья патогенеза, что определяет высокую склонность к генерализации процесса, ухудшению диагностики нетипичного течения туберкулеза на фоне иммуносупрессии. Это приводит к уменьшению вероятности успешного исхода лечения. В обзоре проанализированы современные источники литературы, посвященные изучению патогенеза ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, что улучшает понимание механизмов синергичного взаимодействия ВИЧ и туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция ТБ/ВИЧ, патогенез.

Guruleva E.O., Sodnomova S.B., Zhambalova S.B., Mityukov V.A., Bayke E.E.

PATHOGENETIC FEATURES OF HIV-ASSOCIATED PULMONARY TUBERCULOSIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Tuberculosis in patients with HIV infection is the main cause of death among secondary infections. With this coinfection, similar links in pathogenesis are affected, which

determines a high tendency to generalize the process and worsen the diagnosis of the atypical course of tuberculosis against the background of immunosuppression. This leads to a decrease in the likelihood of a successful treatment outcome. The review analyzes modern literature sources devoted to the study of the pathogenesis of HIV-associated tuberculosis, which improves understanding of the mechanisms of synergistic interaction between HIV and tuberculosis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, TB/HIV coinfection, pathogenesis.

Актуальность. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году общее число заболевших ТБ в мире составило 10,6 миллиона человек, что эквивалентно 133 случаям на 100 000 населения. Среди всех случаев ТБ 6,3% приходится на людей, живущих с ВИЧ [10].

В России эпидемическая ситуация улучшается, и, благодаря успехам российской фтизиатрической службы, ВОЗ в 2021 году исключила Российскую Федерацию из списка стран с высоким бременем туберкулеза. При этом показатель общей заболеваемости туберкулезом в 2022 году составил 31.1 случай на 100 000 населения. ВИЧ-положительная заболеваемость составила 15.3 случая на 100 000 населения [8]. Тем не менее, на эпидемический процесс отрицательно влияет распространение ВИЧ-инфекции с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ. В дальнейшем это может привести к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации.

Цель. Проанализировать и обобщить существующие данные литературы о патогенезе ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Материалы и методы. С целью изучения и анализа статей, был выполнен электронный поиск в базах данных elibrary.ru, Google Scholar, PubMed и cyberleninka. Статьи, опубликованные с 2018 по 2023 г., искались, по ключевым словам: туберкулез, ВИЧ, патогенез, коинфекция.

Результаты. ВИЧ-ассоциированный туберкулез несет колоссальные изменения в иммунной системе, которые приносят огромный урон по качественным и количественным показателям клеточного звена иммунной системы, гуморального иммунитета, факторам неспецифической защиты.

Поражение Т-хелперов (CD4+Т-лимфоцитов), вследствие заражения ВИЧ-инфекции, приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, снижению ее функциональной способности и, как результат, прогрессирующему иммунодефициту. Результатом нарушений в иммунной системе является отсутствие сопротивляемости организма и высокий риск развития вторичных заболеваний [1].

Основным компонентом защиты на туберкулезную инфекцию являются CD4+Т-лимфоциты. При коинфекции дендритные клетки обладают пониженной способностью индуцировать ответ на специфические антигены, связанные с НЛА-комплексом класса II на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Происходит секреция цитокинов: ИНФ- γ , ФНО- α и ИЛ-2, а также различных цитолитических молекул, которые активируют инфицированные макрофаги и способствуют сдерживанию распространения *M. tuberculosis*, а также приводят к образованию туберкулезных гранул [1].

Доказана роль ФНО- α в защите от туберкулеза. ФНО-альфа – провоспалительный цитокин, важный посредник системного и местного воспалительного ответа при

туберкулезе. Он продуцируется инфицированными и неинфицированными макрофагами, CD4⁺- и CD8⁺ Т-лимфоцитами в ответ на возбудителя. Его непрерывное продуцирование усиливает фагоцитарную активность макрофагов, способствуя уничтожению микобактерий туберкулеза.

При низком ФНО-альфа происходит прогрессирование инфекционного процесса и уменьшение бактерицидных свойств макрофагов. В то же время чрезмерная продукция ФНО-а в инфицированных макрофагах приводит к их запрограммированному некрозу. В результате происходит высвобождение микобактерий, способствуя иммуносупрессии и индукции гипервоспалительной среды [2,3,9].

Известно, что ВИЧ индуцирует продукцию ФНО-а, который способствует репликации вируса, усиливает синтез и продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, которые, в свою очередь, усиливают экспрессию генома ВИЧ. Поэтому увеличение этого цитокина имеет прогностическую значимость и ухудшает прогноз заболевания. При блокаде ФНО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией происходит увеличение CD4⁺-лимфоцитов, более быстрая микробиологическая санация, положительная рентгенологическая и клиническая картина, что подтверждает его роль при данном заболевании [3,5].

ВИЧ так же обладает интерферогенными свойствами за счет особенностей в геноме, при этом под действием ИНФ-γ происходит лишь частичное подавление продукции ВИЧ (на 70%) [8]. Считают, что более высокий уровень спонтанной и индуцированной продукции ИНФ предопределяет более благоприятный исход туберкулезного процесса [1,2,3,9].

Снижение абсолютного числа CD4 Т-хелперов вследствие хронической иммунной активации, сопровождается уменьшением продукции ИЛ-2 и ИНФ-γ на фоне роста содержания ИЛ-4 и ИЛ-10. Эти изменения описываются как результат перехода из Th1 ответа в Th2 ответ, то есть перераспределение клеточного иммунного ответа на гуморальный [3,8]. Такие изменения говорят о прогрессировании ВИЧ-инфекции. При этом повышаются в основном иммуноглобулины класса G. Эстер ван Вуденберг и соавторы в своей работе проводили исследования общего уровня IgG, оценивая работу по набору четырех антигенов *M.tuberculosis*. Результат исследований показал, что у лиц с коинфекцией ответы IgG на PPD, LAM и Ag85A / B были значительно выше, чем у лиц с латентным туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Так же оценивалось, была ли ВИЧ-инфекция связана со значительными изменениями титров IgG, специфичных для *M. tuberculosis*, у лиц с активным туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией. Таким образом, коинфекция ВИЧ ассоциирована со снижением общего титра IgG, специфичного для LAM, во время активного туберкулеза. В конечном счете, эти данные указывают на специфические изменения в гуморальном иммунном ответе на *M. tuberculosis* при ВИЧ-инфекции, которые происходят независимо от гипергаммаглобулинемии [11].

Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией часто носит генерализованный характер с выраженным иммунодефицитом, что говорит о синергизме двух заболеваний. При этом затрагиваются схожие звенья патогенеза, что снижает диагностику нетипичного течения туберкулеза на фоне иммуносупрессии [4,6,7].

Выводы. Таким образом, в патогенезе формирования различных форм туберкулеза легких при ВИЧ-инфекции особую роль играют иммунологические механизмы.

T-клеточно-опосредованные реакции имеют существенное значение для защиты от болезней, вызванных как *Mycobacterium tuberculosis*, так и ВИЧ. Однако функциональные различия в синтезе цитокинов являются факторами дисрегуляции иммунной системы. ИНФ- γ и ФНО- α имеют как протективную, так и патогенную функции в ответе на коинфекцию ТБ/ВИЧ, что определяется недостаточностью или избытком их продукции.

В конечном итоге, понимание механизмов, лежащих в основе синергичного взаимодействия ВИЧ и туберкулеза, приведут к улучшению контроля обеих инфекций.

Литература

1. Апт А. С. Туберкулез: патогенез, иммунный ответ и генетика хозяина / А. С. Апт, Т. К. Кондратьева // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 880-890.
2. Живечкова Е. А. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких / Е. А. Живечкова, А. В. Лапштаева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – №4. – С. 17-28.
3. Лобзин Ю. В. Цитокины IL-4, IFN- γ , TNF- α в патогенезе сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции / Ю. В. Лобзин, Е. В. Макашева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 49-54.
4. Морфологические особенности диссеминированного туберкулеза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез / В. В. Белоус, Е. С. Потапина, М. А. Кальфа [и др.] // Научно-методический электронный журнал "Концепт". – 2017. – № T42. – С. 120–123.
5. Сотниченко С. А. Современные представления об иммунных механизмах патогенеза туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / С. А. Сотниченко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №3. – С. 115-118.
6. Туберкулез органов дыхания, сочетанный с микобактериозом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В. Ю. Мишин, А. В. Мишина, А. Э. Эргешов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – №11 (2). – С. 34-41.
7. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией / Л. В. Поддубная, Т. В. Зырянова, О. В. Игонина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – №4. – С. 67-76.
8. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – Москва. – URL: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения: 08.11.2023). – Текст: электронный.
9. Этиопатогенетические и патоморфологические особенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких / М. М. Юсупалиева, А. В. Аухадиева, Р. Алмасуд, А. В. Базалук. – DOI 10.37882/2223-2966.2022.04.40 // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 4. – С. 253-260.
10. Global tuberculosis report // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> (date of the application: 08.11.2023).
11. HIV Is Associated with Modified Humoral Immune Responses in the Setting of HIV/TB Coinfection / E. van Woudenberg, E.B. Irvine, L Davies [et al.]. – DOI:10.1128/mSphere.00104-20 // mSphere. – 2020. – Vol. 5 (3):e00104-20.

УДК 616-053.3:578.825.12

Деева В.А., Сверкунова Я.А.

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее частых врожденных инфекций во всем мире и встречается у 0,2–6,1% живых новорожденных. Ежегодно тысячи детей рождаются с необратимыми полиорганными поражениями в результате врожденной ЦМВИ. В обзоре представлены современные сведения отечественных и зарубежных авторов о возможных патогенетических механизмах влияния цитомегаловируса на плод.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирус, врожденная цитомегаловирусная инфекция, пантропность, патогенез.

Sverkunova Y.A., Deeva V.A.

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN NEWBORN CHILDREN

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Cytomegalovirus infection (CMVI) is one of the most common congenital infections worldwide, occurring in 0.2–6.1% of live births. Each year, thousands of children are born with irreversible multi-organ damage due to congenital CMVI. This review presents current knowledge from domestic and foreign authors regarding possible pathogenetic mechanisms of cytomegalovirus influence on the fetus.

Keywords: newborns, cytomegalovirus, congenital cytomegalovirus infection, pantropism, pathogenesis.

Актуальность. Врожденные инфекции являются одной из ведущих патологий детского возраста. Они приводят к развитию врожденных пороков, хронических заболеваний, вплоть до инвалидизации. Цитомегаловирусная инфекция занимает первое место среди врожденных инфекций. По данным исследователей в настоящее время вирус встречается у 80-100 % всего населения. Врожденная ЦМВИ является частой причиной детского церебрального паралича и нейросенсорной тугоухости, различных пороков развития, занимая ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель обзора. Расширить понимание о современных патофизиологических механизмах развития цитомегаловирусной инфекции у детей.

Материалы и методы. Для поиска научных статей была использована поисковая система Google, сайты: Elibrary и Pubmed. Ключевыми словами послужили: патогенез цитомегаловирусной инфекции у детей.

Полученные результаты.

Цитомегаловирус относится к семейству Herpesviridae (герпесвирус человека 5 типа), роду Cytomegalovirus. Зарегистрировано 6 штаммов ЦМВ. Вирионы представляют собой двухцепочечные молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, покрытые гликопротеинолипидной оболочкой. Врожденная ЦМВИ реализуется через вертикальный

путь – от плаценты к плоду, дети также могут заразиться в момент контакта с инфицированными выделениями матки, а после рождения – через материнское молоко. Антенатальное и интранатальное инфицирование происходит от матери, имеющей острую инфекцию, реинфекцию либо рецидив уже перенесенной инфекции. Более выражены клинические проявления у тех детей, матери которых были инфицированы первично, в первой половине беременности. Вирус оказывает прямой тератогенный эффект, вызывая тяжелые пороки, задержку внутриутробного развития и даже гибель плода [8].

Существенную роль в патогенезе врожденной ЦМВИ играют изменения, возникающие в плаценте. Вирус проникает из межворсинчатого пространства материнского организма к плоду, инфицирует эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока. В организме плода начальная репродукция вируса происходит в месте входных ворот в клетках ретикулоэндотелиальной системы и эндотелия, затем возбудитель распространяется в регионарные лимфатические узлы, откуда гематогенным путем попадает в различные органы-мишени, необходимые для его эффективной репродукции. Проникая в клетку, нуклеокапсид вируса транспортируется к ядру клетки, осуществляется транскрипция, репликация вирусного генома и инкапсидация ДНК. Внедрение ЦМВ приводит к иммунной перестройке, угнетается экспрессия антигенов макрофагами, снижается реакция лимфоцитов на вирусы. Вирус длительно персистирует в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и интерферонов. Сформированные инфекционные частицы высвобождаются во внутриклеточное пространство, взаимодействуют с рецепторами соседних клеток при помощи каскада реакций с гликопротеином-В (поверхностным белком вируса) и проникают в клетку путём рецепторного эндоцитоза и слияния мембран. ДНК вируса становится транскрипционно активной только при проникновении в ядро клетки. При репродукции вируса макромолекулярный синтез клеток не нарушается, параллельно продолжается синтез клеточных белков, в связи с чем возможна длительная персистенция ЦМВ [9].

ЦМВ способен реплицироваться в лимфоцитах, мегакариоцитах, фибробластах, моноцитах крови. Инфицированные клетки увеличиваются в размерах, приобретают типичную морфологию с ядерными включениями, представляющие собой незрелые вирионы, которые носят название «совиный глаз». В результате данного цитопатического действия на клетки, их размеры увеличиваются в 3-4 раза, имеют огромное ядро и узкую полосу цитоплазмы [10].

Образование цитомегаловирусных клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, вследствие чего развиваются узелковые инфильтраты, кальцификаты в различных органах и тканях. ЦМВ имеет тропизм к лимфоидным органам, нейронам и нейроглии, эпителиальным клеткам слюнных желез, почечных канальцев, эндотелию сосудов, органам зрения, тканям печени и миокарда. Такая комплементарность ЦМВ к рецепторам многих тканей приводит к полиморфизму симптоматики и резкому снижению иммунного потенциала плода. Указанные изменения в иммунной системе приводят к формированию неэффективного иммунного ответа, что ухудшает течение основного патологического процесса [2].

ЦМВ легко проникает через гематоэнцефалический барьер и поражает белое вещество

головного мозга [1, 5, 8, 9]. Вирус попадает в желудочковые и субвентрикулярные области, где макрофаги вызывают воспаление, продуцируя преимущественно интерлейкин-6, интерлейкин-1, а также фактор некроза опухоли. Происходит ингибирование пролиферации, дифференцировки и миграции нервных клеток, а также их апоптоз. Следствием является замедление развития плода, формирование микроцефалии, увеличивается вероятность развития судорог.

ЦМВ поражает и клетки капсул почек – подоциты, вызывая в них деструктивные изменения, которые ведут к нарушению гломерулярного фильтра почек. Возникает интерстициальный нефрит, пороки, намного реже нефротический синдром [3, 4].

ЦМВИ – одна из частых причин развития нейросенсорной тугоухости у детей. Вирус в первые 7-8 недель беременности поражает орган слуха путем проникновения через сосудистую полосу в эндолимфу и воздействует на улитку внутреннего уха, вызывая ее мальформацию, расширение водопровода [7].

Характер поражения определяется сроком, на котором произошло инфицирование. Самые неблагоприятные прогнозы выявляют при заражении в первом триместре беременности, в связи с тем, что происходит поражение большего количества органов, возможны выкидыши и антенатальная гибель плода. При заражении во втором и третьем триместрах наблюдается более легкие формы поражения или же клиника вовсе может отсутствовать.

Отличительной особенностью ЦМВИ среди других внутриутробных инфекций является большой процент малосимптомных форм заболевания. Так, существует субклиническая (бессимптомная) форма, при которой, как правило, клиническая симптоматика не развивается из-за замедленной репликативной активности вируса и низкого цитопатогенного эффекта. Диагноз устанавливается на основании лабораторных и инструментальных данных. Последствия инфицирования могут быть уже в виде поздних проявлений, например, задержки психомоторного развития [1, 4].

Манифестные формы включают в себя: значительный интоксикационный синдром, кожно-геморрагический синдром, гепатоспленомегалию с желтухой, гипотрофию. В значительной степени поражается центральная нервная система (ЦНС): возникает очаговая неврологическая симптоматика, судороги, синдром угнетения, микроцефалия, гидроцефалия, кисты, кальцификаты, хориоретинит, энцефалит, реже менингит. Поражение ЦНС обусловлено тем, что нейроны, особенно на ранних сроках гестации, развиты в недостаточной степени и обладают малой устойчивостью особенно на ранних сроках развития плода. Возникают также – пневмонии, эмфиземы, тромбоцитопении, анемии конъюнктивиты, омфалиты, инфекции мочевыводящих путей, а также зачастую присоединяется бактериально-вирусная инфекция [4, 6].

Внутриутробное инфицирование плода приводит к формированию врожденных пороков сердца (ВПС), оказывая кардиотропное и иммуноопосредованное воздействие на миокард с развитием внутриутробного миокардита. У большинства детей выявляется гемодинамически значимый открытый артериальный проток, длительное функционирование которого сопряжено с развитием ряда тяжелых патологических состояний [1, 2, 5]. При заглатывании инфицированных околоплодных масс возможно поражение клеток кишечника.

В зависимости от иммунного статуса в системе мать-плод, активности репликации ЦМВ в организме, сроков инфицирования плода будет зависеть как реализуются основные патогенетические механизмы ЦМВИ.

«Золотым стандартом» обнаружения ЦМВИ у новорожденных на данный момент является метод полимеразной цепной реакции, позволяющий выявлять вирус на ранних стадиях [1, 2].

На сегодняшний день эффективным препаратом для лечения остается ганцикловир. Однако, нужно учитывать, что он обладает выраженными токсическими свойствами и поэтому имеет строгие показания и противопоказания [1, 2, 4, 8].

Выводы. Врожденные пороки развития, неврологические осложнения, нейросенсорная тугоухость делают проблему ЦМВИ крайне актуальной. Необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения, информирование беременных женщин и медицинских работников о ЦМВИ и его последствиях, проведение скрининга на вирус, а также решение вопроса о разработке новых методов лечения и возможной вакцинации в целях предотвращения инфицирования.

Литература

1. Васильев В.В. Современные представления о механизмах развития врожденной цитомегаловирусной инфекции / В.В. Васильев., Н.В. Рогозина., И.В. Маркин – DOI 10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46 // Журнал инфектологии. – 2023 – Т.2. – №. 15. – С. 35 – 46.
2. Карпович Г.С. Цитомегаловирусный гепатит у детей: Современное состояние проблемы / Г.С. Карпович, А.Е. Шестаков, М.А. Михайленко, Ю.С. Серова – DOI 10.51793/OS.2022.25.1.004 // Лечащий врач. – 2022. – №. 1. – Т. 25. – С. 25 – 29.
3. Майден И.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у новорожденных детей (обзор литературы) / И.В. Майден, В.А. Тейф – DOI 10.37963/SMA.2021.4.190 // Смоленский Медицинский Альманах – 2021. – №. 4. – С. 117 – 125.
4. Петров Ю. А. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции. / Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина – EDN: YWRMVF // Главный врач юга России. – 2019. – № 1 (65). – С. 15-18.
5. Шахгильдян В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы / В.И. Шахгильдян – DOI 10.33029/2308-2402-2020-8-4-61-72 // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – №. 4. – С. 61 – 72.
6. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению / В.И. Шахгильдян, Е.П. Александрова, Н.В. Козырина и др. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-12008 // Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 80 – 94.
7. Chiopris G. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. / Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S [и др.] // Microorganisms. – 2020. – Vol. 56. – С. 2-11.
8. Christina J Megli. Infections at the maternal - fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. / Christina J Megli., Carolyn B Coyne. // Nature Reviews Microbiology. – 2022. – Vol. 20. – С. 67-82.

9. Nazia Kabani. Congenital Cytomegalovirus Infection. / Nazia Kabani., Shannon A Ross. // The Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 221. – С. 9-14.
10. Shi X. The Pathogenesis of Cytomegalovirus and Other Viruses Associated with Hearing Loss: Recent Updates. / Shi X, Liu X, Sun Y. // Viruses. – 2023. – Vol. 6. – С. 1-33.

УДК: 616 – 006.2-04-092

Долгова И.И, Балдаков Б.Э, Муйиддинов Ё.Т, Каюкова Е.В

РОЛЬ ГЕНА *KIT* В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Целью настоящего исследования послужил анализ частоты встречаемости мутаций в гене *KIT* у больных меланомой, а также их вклад в патогенез развития меланомы. Материалами для исследования послужили данные электронные базы данных. В ходе анализа установлено, что ген *KIT* играет немаловажную роль в патогенезе развития меланомы. Однако, в различных исследованиях имеются противоречивые данные о связи гена *KIT* с клинико-патологическими признаками, что указывает на необходимость более детального изучения данного вопроса. Тем не менее, молекулярно-генетический анализ гена *KIT* по существующим показаниям крайне необходим для персонализации противоопухолевой терапии у больных меланомой.

Ключевые слова. Меланома, *KIT*, мутации, патогенез.

Dolgova I.I., Baldaikov B.E., Muiyiddinov E.T., Kayukova E.V.

ROLE OF THE *KIT* GENE IN THE PATHOGENESIS OF MELANOMA

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The purpose of this study was to analyze the frequency of mutations in the *KIT* gene in melanoma patients, as well as their contribution to the pathogenesis of melanoma development. Electronic databases served as materials for the study. Conclusions. The analysis revealed that the *KIT* gene plays an important role in the pathogenesis of melanoma development. However, various studies have conflicting data on the relationship of the *KIT* gene with clinicopathological features, which indicates the need for a more detailed study of this issue. However, molecular genetic analysis of the *KIT* gene for existing indications is essential for personalizing antitumor therapy in patients with melanoma.

Keywords. Melanoma, *KIT*, mutations, pathogenesis.

Введение. Меланома является злокачественной опухолью из клеток нейроэктодермального происхождения – меланоцитов, продуцирующих пигмент меланин. Данная опухоль может развиваться из любой ткани, где в норме обнаруживаются меланоциты (в коже, слизистых оболочках, сетчатке глаза и др.), однако наиболее часто обнаруживается в коже [1]. По данным Каприна А. Д. и соавторов в РФ заболеваемость меланомой кожи в период с 2010 по 2020 гг. составила от 5,93 до 8,15 случаев на 100

000 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста в 2,86 %. Так, меланома кожи в структуре злокачественных заболеваний в 2020 г. среди мужчин занимает 1,6 % (4085 случаев), а среди женщин – 2,0 % (6077 случаев) [2].

Частота обнаружения меланомы с мутацией гена *KIT* по разным оценкам составляет от 1 до 7 % [3]. Ген *KIT* кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор c-kit, участвующий в процессах развития, роста и дифференцировки клеток [4]. Молекулярно-генетические изменения в гене *KIT* и рецепторе c-kit занимают решающие позиции в развитии различных опухолей, в том числе и меланом [5]. В исследованиях продемонстрирована эффективность *KIT*-ингибиторов у больных с *KIT*⁺-меланомой (частота клинического ответа составляет от 10 до 30%) [1]. Данное обстоятельство обуславливает важность функциональной характеристики гена *KIT* у больных меланомой.

Целью настоящего исследования послужил анализ частоты встречаемости мутаций в гене *KIT* у больных меланомой, а также их вклад в патогенез развития меланомы.

Материалами для исследования послужили данные электронных баз «Google Академия» (<https://scholar.google.ru/>) и eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru>). При поиске отбирались оригинальные статьи, систематические обзоры и мета-анализы, датирующиеся от 2017 г.

Полученные результаты. По данным ряда авторов, мутации генов *BRAF*, *NRAS* и *KIT* коррелируют с развитием меланомы, при этом описано, что данные мутации кажутся взаимоисключающими [6, 7]. Однако, по данным генетического профилирования больных меланомой Leichsenring J. и соавторы (2018 г., n=274) обнаружили 13 мутаций гена *KIT*, 8 из которых были активирующими, 1 – вероятно активирующая и 3, предающие устойчивость к иматинибу (*D820Y*, *D816V* и *D816H*). Один случай мутации *KIT*^{V559A} сочетался с активирующей мутацией *BRAF*^{G469R} и один случай *KIT*^{R634Q} с активирующей мутацией *NRAS*^{Q61R}, остальные случаи образовали свою собственную подгруппу [8].

A Germano A. и соавторами (2019 г.) выявлена значимая конкордантность иммуноэкспрессии белков c-kit и *BRAF*^{V600E} у больных с инвазивной меланомой кожи на ранних стадиях ($k=0.429$): 23/35 (65.7%) и 17/32 (53.1%) соответственно. На основании анализа литературы Germano A. и соавторы указывают, что точечные мутации *BRAF*^{V600E} и *KIT* считаются первичными онкогенными событиями, вызывающими меланоцитарную неоплазию, при этом ключевой возможностью является то, что *KIT* может активировать передачу сигналов через белки *RAF* дикого типа, тем самым препятствуя образованию меланомы, управляемой *BRAF*^{V600E}. Таким образом, мутации, инактивирующие *KIT*, приобретенные по мере прогрессирования опухоли, будут способствовать ускорению пролиферации клеток, стимулируемой *BRAF*^{V600E} [9]. Учитывая данное обстоятельство, в исследовании Moltara M. E. и соавторов (2018 г.) демонстрируется низкая частота обнаружения мутаций гена *KIT* у больных метастатической меланомой - 1.3% случаев (3/230; n=2 метастатическая меланома кожи, n=2 метастатическая меланома слизистых оболочек) [10].

Связь мутаций гена *KIT* с локализацией меланомы. Литературные источники указывают, что *KIT*⁺-меланомы чаще возникают, из кожи подверженной, хроническому солнечному воздействию, из кожи акральной локализации, а также из слизистых оболочек [3, 5, 6]. По данным мета-анализа Gutiérrez-Castañeda L. D. и соавторов (2020 г.) мутации гена *KIT* обнаруживаются у 10,4 % больных меланомой различных локализаций (150/1437).

Авторы отмечают корреляцию между мутациями гена *KIT* и локализацией меланомы в слизистой оболочке (отношение шансов = 1,59) [6]. В другом исследовании Doma V. и соавторы (2020 г., n=227) указывают важность анализа мутаций гена *KIT* у больных как меланомой слизистой локализации, так и кожи ввиду относительно высокой частоты обнаружения мутаций *KIT*, в особенности у больных «double wild type *BRAF/NRAS*» меланомой (т.е. с меланомой отрицательной на мутации *BRAF* и *NRAS*). Так, по данным авторов, в общем числе больных мутации гена *KIT* обнаруживались у 34/227 больных с меланомой кожи (14,9 %), при этом в выборке больных с «double wild type *BRAF/NRAS*» меланомой кожи - у 34/79 (43,0 %), что сопоставимо с частой обнаружения мутации гена *KIT* у больных с «double wild type *BRAF/NRAS*» меланомой слизистых оболочек - 7/17 (41,2 %) [11].

Связь мутаций гена KIT с различными клинико-патологическими признаками меланомы. В своем исследовании Ren M. и соавторы (2020 г.) оценивали связь мутаций *BRAF*, *KIT* и *NRAS* с различными клинико-патологическими признаками у больных с меланомой различных локализаций. Авторами установлено, что в отличие от мутации *BRAF* мутации гена *KIT* чаще обнаруживались у больных старше 60 лет (12,4 % vs. 6,2 % P=0,006). Всего в исследовании Ren M. и соавторов мутации гена *KIT* обнаруживались у 65/691 больных меланомой (9,4 %) различных локализаций. Авторы не отметили связи мутаций гена *KIT* с полом, первичным/метастатическим процессом или локализаций меланомы в кожи/слизистой оболочке. Однако, мутации *KIT* чаще выявлялись у больных с опухолями, расположенными в конечностях (p=0,003) и более высоким уровнем инвазии по Кларку (P=0,035) [3].

В другом исследовании Ponti G. и соавторы (2017г., n=63) также оценивали связь мутаций *BRAF* (70%), *KIT* (11%) и *NRAS* (19%) с различными клинико-патологическими признаками у больных распространенной формой меланомы. Авторами также установлено, что *KIT*⁺-пациенты имели более старший возраст по сравнению с группой *BRAF*. Авторы указывают, что *KIT*⁺-меланомы чаще располагались на акральных участках кожи, а также на слизистой оболочке. Метастатическое прогрессирование реже наблюдалось в группе *KIT* (28,6 %) в сравнении с группами *BRAF* и *NRAS* (75% и 83% пациентов соответственно) [12]. Данное обстоятельство также может свидетельствовать в пользу сменяемости мутационно-стимулируемых механизмов развития и опухолевой трансформации меланоцитов.

В мета-анализе Gong H. Z. и соавторами (2018 г.) также выявлено, что мутации *KIT* (n=497/5224 (9,5%)) чаще встречаются у пожилых пациентов (≥60 лет) [p=0,031] и положительно связаны как с меланомами слизистой оболочки (p=0,006), так и с акральными меланомами (p=0,002), а также хроническим солнечным воздействием (p=0,016). Gong H. Z. и соавторы в отличие от исследования Ren M. и соавторов отмечают отрицательную связь частоты мутаций *KIT* с меланомами, расположенными на конечностях. Gong H. Z. и соавторами также не было выявлено связи мутаций *KIT* с гистологическими подтипами или стадией меланомы [13].

Связь мутаций гена KIT с меланомой слизистой локализации. Cinotti E. и соавторы исследовали генетический профиль гена *KIT* у больных со слизистыми меланомами различных локализаций (2017 г., n=43). Мутации гена *KIT* выявлены у 5/43 больных

(11,6 %), при чем все *KIT*⁺-меланомы имели экстрагенетальную локализацию (5/28 случаев). Интересен факт, что ни 1 из 8 протестированных амеланотических меланом не имела мутаций *KIT* или *BRAF* [14]. В другом исследовании Zarei S. и соавторами (2020 г., n=37) установлено, что наиболее распространенными генетическими изменениями при инвазивных меланоммах нижних отделов женских половых путей являются *KIT* (32%), *TP53* (22%) и *NF1* (19%) (2020 г., n=37) [15].

Выводы. Подводя итог вышеописанного, можно сделать вывод, что ген *KIT* играет немаловажную роль в патогенезе развития меланомы. Однако, в различных исследованиях имеются достаточно противоречивые данные о связи гена *KIT* с клинико-патологическими признаками, что указывает на необходимость более детального изучения данного вопроса. Тем не менее, молекулярно-генетический анализ гена *KIT* по существующим показаниям крайне необходим для персонализации противоопухолевой терапии у больных меланомой, учитывая тот факт, что ныне существующие ингибиторы тирозинкиназы c-kit демонстрируют свою эффективность у отдельных категорий больных.

Литература.

1. Vuković P. et al. Melanoma development: current knowledge on melanoma pathogenesis // Acta Dermatovenerologica Croatica. – 2019. – Т. 27. – №. 3. – С. 163-163.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – илл. – 252 с.
3. Ren M. et al. BRAF, C-KIT, and NRAS mutations correlated with different clinicopathological features: an analysis of 691 melanoma patients from a single center // Annals of Translational Medicine. – 2022. – Т. 10. – №. 2.
4. Шкурлатовская К. М. и др. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63. – №. 3. – С. 127-133.
5. Meng D., Carvajal R. D. KIT as an oncogenic driver in melanoma: an update on clinical development // American journal of clinical dermatology. – 2019. – Т. 20. – С. 315-323.
6. Gutiérrez-Castañeda L. D., Nova J. A., Tovar-Parra J. D. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: A systemic review // Melanoma research. – 2020. – Т. 30. – №. 1. – С. 62.
7. Scatena C., Murtas D., Tomei S. Cutaneous melanoma classification: the importance of high-throughput genomic technologies // Frontiers in oncology. – 2021. – Т. 11. – С. 635488.
8. Leichsenring J. et al. Genetic profiling of melanoma in routine diagnostics: assay performance and molecular characteristics in a consecutive series of 274 cases // Pathology. – 2018. – Т. 50. – №. 7. – С. 703-710.
9. Germano A. et al. BRAFV600E and KIT immunexpression in early-stage melanoma // Anais brasileiros de dermatologia. – 2019. – Т. 94. – С. 458-460.
10. Moltara ME, Novakovic S, Boc M, et al. Prevalence of BRAF, NRAS and c-KIT mutations in Slovenian patients with advanced melanoma. Radiol Oncol 2018;52:289-95. 10.2478/raon-2018-0017

11. Doma V. et al. KIT mutation incidence and pattern of melanoma in Central Europe // Pathology & Oncology Research. – 2020. – Т. 26. – С. 17-22.
12. Ponti G. et al. BRAF, NRAS and C-KIT advanced melanoma: clinico-pathological features, targeted-therapy strategies and survival //Anticancer research. – 2017. – Т. 37. – №. 12. – С. 7043-7048.
13. Gong H. Z., Zheng H. Y., Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis //Melanoma research. – 2018. – Т. 28. – №. 4. – С. 259-270.
14. Cinotti E. Mucosal melanoma: clinical, histological and c-kit gene mutational profile of 86 French cases //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – Т. 31. – №. 11. – С. 1834-1840.
15. Zarei S. et al. Mutational profile in vulvar, vaginal, and urethral melanomas: review of 37 cases with focus on primary tumor site //International Journal of Gynecological Pathology. – 2020. – Т. 39. – №. 6. – С. 587

УДК: 616.894 – 053.8 – 092

Дьячкова В. С., Третьякова П. А., Трушина Н. П., Шишмарёва Ю. А.

Научный руководитель: Ширшов Ю. А.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

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

Резюме. В статье рассмотрены основные современные гипотезы возникновения и развития болезни Альцгеймера. Авторы попытались объединить данные гипотезы в единую патогенетическую цепочку. Медикаментозное влияние на данные звенья патогенеза может помочь замедлить развитие болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, микробиота, металлы, лимфатическая система, нейровоспаление.

Dyachkova V.S., Tretyakova P.A., Trushina N. P., Shishmareva Y.A.

Scientific adviser: Shirshov Y.A.

MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS ALZHEIMER'S DISEASE (LITERARY REVIEW)

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The article was discussed the main modern hypotheses of the occurrence and development of Alzheimer's disease. The authors tried to combine these hypotheses into a single pathogenetic chain.

Drug influence on these links of pathogenesis can help slow down the development of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, microbiota, metals, glymphatic system, neuroinflammation.

Цель работы: провести сбор и анализ научной литературы по теме исследования.

Материалы и методы. В обзоре использовались отечественные и зарубежные литературные источники не старше пяти лет. Подбор литературы осуществлялся при помощи баз данных «PubMed», «eLIBRARY», «Cyberleninka» с использованием ключевых слов: болезнь Альцгеймера, микробиота, глимфатическая система, нейродегенерация.

Полученные результаты. Болезнь Альцгеймера, названная в честь ученого Алоиса Альцгеймера, является нейродегенеративным заболеванием, патогенетически характеризующимся образованием амилоидных бляшек в головном мозге и отложением тау-белка [1].

Сегодня это ведущая причина развития деменции во всем мире. В РФ официальная статистика не ведётся, однако, считается, что таких пациентов у нас более 2 млн. человек. Существует мнение, что с каждым десятилетием эта цифра будет расти так как имеется тенденция к общему старению населения. В настоящее время активно исследуются механизмы, функционирование которых приводит к развитию БА. Изучение патогенеза болезни Альцгеймера идёт параллельно с новыми открытиями в области нейронаук [2].

Активно ведутся исследования при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга, лабораторное исследование ликвора и плазмы крови. Было установлено, что основным биомаркером БА является тау-белок [3].

Также на сегодняшний день активно обсуждается роль нейровоспаления в развитии многих неврологических заболеваний, в том числе и болезни Альцгеймера. Микроглия, как элемент иммунной системы ЦНС, активируется при воздействии на нее патогенов, что в конечном итоге приводит к провоспалительным реакциям. При избыточном поступлении бета-амилоида наблюдается повышение уровня ФНО-альфа, снижение концентрации TNF-В, и повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-6 в ликворе. Также при активации микроглии по провоспалительному пути усиливается фосфорилирование тау-белка и угнетается фагоцитарная функция, что приводит к снижению клиренса амилоида. Таким образом формируется «порочный круг» болезни Альцгеймера [4,5].

Так же в настоящее время проводятся исследования направленные на оценку влияния различных ионов металлов на развитие болезни Альцгеймера. Известно, что ионы алюминия, связываясь с фрагментами β -амилоида усиливают олигомеризацию этого белка. Это приводит к образованию кольцевых протофибрилл и фибриллярных олигомеров, которые обладают высокой нейротоксичностью. В эксперименте показано, что А1 способен связываться и с τ -протеином и с предшественником β -амилоида (APP), тем самым вызывая у них конформационные изменения.

Нарушение метаболизма металлов усиливает окислительный стресс. Данный процесс способствует мутации генов, что в свою очередь может повышать риски возникновения нейродегенеративных заболеваний в будущем [6].

Кроме того, выясняется роль двухвалентных ионов тяжелых металлов. Ионы меди и цинка при взаимодействии с бета-амилоидом ускоряют его олигомеризацию. При восстановлении ионов меди выделяется перекись водорода, которая стимулирует ПОЛ. Цинк противодействует цитотоксичности меди, однако, в высоких концентрациях он ингибирует APP, который обладает антиоксидантной и ферроредуктазной активностью. Таким образом, при БА концентрация меди снижается в неокортексе и увеличивается в

бляшках [7].

Также на основании сформулированной теории Оси «Микробиота-Кишечник-Мозг», учёные выяснили особенности влияния микробиома кишечника на развитие нейровоспаления и нейродегенерации. Например, *Lactobacillus* в процессе метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил) - пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту. Результаты исследования демонстрируют способность тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника. Наблюдается схожий принцип действия уролитинов, которые также являются метаболитами бактерий рода *Lactobacillus*. Поэтому сохранение популяции *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА [8].

Кишечная микрофлора является продуцентом ГАМК, способной подавлять иммунные воспалительные реакции, а также активно участвовать в пролиферации нейронов. В эксперименте на животных было установлено, что снижение разнообразия флоры со снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus*) на фоне приёма антибиотиков, приводит к повышению уровня сывороточных воспалительных цитокинов, в т. ч. повышение концентрации VАСЕ1 - фермента участвующего в образовании β -амилоида [9, 10].

В последнее десятилетие открыта и широко изучается лимфатическая система и её роль в патогенезе всех неврологических заболеваний. Описано, что лимфатическая система участвует в удалении бета-амилоида ($A\beta$) - ключевого биомаркера болезни Альцгеймера [11]. Фильтрационная способность ГС зависит от скорости диффузии и конвекции веществ [12].

Поэтому важно учитывать целостность системы выведения метаболитов из ЦНС. Повреждение менингеальных лимфатических сосудов, которые необходимы для итоговой абсорбции жидкости из ПВП и удаления ее из головного мозга, способствовало отложению $A\beta$ непосредственно в самих мозговых оболочках, а также увеличивало накопление $A\beta$ в паренхиме мозга. [11].

Выводы. Таким образом, в патогенезе болезни Альцгеймера ключевую роль играет хроническое нейровоспаление, которое по всем законам патофизиологии приводит к атрофическим изменениям головного мозга. На сегодняшний день ведутся поиски не только новых звеньев патогенеза БА, но и усовершенствуются знания по поводу «старых» патофизиологических гипотез путём практической апробации в клинике.

Кроме того, специалисты фундаментальных наук ведут поиски новых химических средств, которые будут точно воздействовать на уже известные звенья патогенеза болезни Альцгеймера.

Литература:

1. Breijyeh, Z.; Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. [Текст] / Breijyeh, Z.; Karaman, R. //Molecules. — 2020. — № 25. — С. 5789.
2. Sahil Khan, Kalyani H Barve, Maushmi S Kumar Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease / Sahil Khan, Kalyani H Barve, Maushmi S Kumar [Электронный ресурс] // PubMed: [сайт]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643092/>

3. Rik Ossenkoppele, Rik van der Kant, Oskar Hansson Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials / Rik Ossenkoppele, Rik van der Kant, Oskar Hansson [Электронный ресурс] // PubMed: [сайт]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643092/>
4. Есин, Р. Г., Сафина, Д. Р., Хакимова, А. Р., Есин, О. Р. Нейровоспаление и невропатология [Текст] / Р. Г. Есин, Д. Р. Сафина, А. Р. Хакимова, О. Р. Есин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — № 121(4). — С. 107-112.
5. Nyuk Sung Kwon, Seong-Ho Koh Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes / Nyuk Sung Kwon, Seong-Ho Koh [Электронный ресурс] // PubMed: [сайт]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239064/>
6. Сальков, В. Н., Худоевков, Р. М. Роль алюминия и свинца в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона. [Текст] / Р. М. Худоевков // Архив патологии. — 2021. — № 83(3). — С. 56-61.
7. Сальков, В. Н., Худоевков, Р. М. Изменение содержания меди и цинка в структурах головного мозга при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. [Текст] / В. Н. Сальков, Р. М. Худоевков // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2020. — Том 9.
8. Горина Я. В., Салмина А. Б. Кувачева, Н. В., Комлева Ю. К., Федюкович Л. В., Успенская Ю. А., Морозова Г. А., Демко И. В., Петрова М. М. Нейровоспаление и инсулинорезистентность при болезни Альцгеймера // Сибирское медицинское обозрение 2014. №4(88). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neurovospaleniye-i-insulinorezistentnost-pri-bolezni-altsgeymera>
9. Бикбавова Г.Р., Лопата С.И., Кидалов М.Б., Ахмедов В.А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. РМЖ. 2021;6:93-95.
10. Захарова И.Н., Дмитриева Д.К., Бережная И.В., Серикова Л.С., Сугян Н.Г., Гостюхина А.Д. КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ "ОСИ КИШЕЧНИК - ГОЛОВНОЙ МОЗГ" У ДЕТЕЙ // МС. 2022. №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-effekty-vliyaniya-probiotikov-na-funktsionirovanie-osi-kishechnik-golovnoy-mozg-u-detey> (дата обращения: 14.11.2023).
11. Васенина, Е. Е., Левин, О. С. Глимфатическая система [Текст]/ Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2022. — № 122(7). — С. 20-26.
12. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. №4.

УДК: 616.127 – 005.8 – 092 – 053.8

Ефимова В. Е., Жалмаева Р.А.

ПАТОГЕНЕЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия,
Чита, Россия

Резюме. Сегодня заболевания сердечно - сосудистой системы занимают первое место по инвалидности и смертности среди населения. Инфаркт миокарда встречается у лиц среднего и пожилого возраста, однако в последнее время заболевание все чаще развивается среди молодого населения. В данном литературном обзоре рассмотрены, объединенные несколькими авторами, традиционные патогенетические механизмы развития инфаркта миокарда, а также уникальные для лиц молодого возраста факторы риска данного заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; патогенез; молодой возраст; факторы риска; особенности течения.

Efimova V.E., Zhalmaeva R.A.

PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL INFARCTION AT YOUNG AGE
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Today, diseases of the cardiovascular system occupy first place in disability and mortality among the population. Myocardial infarction occurs in middle-aged and elderly people, but recently the disease is increasingly developing among the younger population. In this literary review some traditional pathogenetical mechanisms of development of the heart attack is discussed. The authors pay unique attention to the risk factors for young people.

Keywords: myocardial infarction; pathogenesis; young age; risk factors; peculiarities of the course.

Введение. В современном мире заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место среди пациентов всех возрастных групп. Наблюдается неуклонный рост острых сосудистых катастроф, а именно инфаркта миокарда, среди молодых людей. Поэтому стало уделяться больше внимания к изучению данной патологии у данной когорты населения.

Цель работы. Провести анализ современных литературных источников по вопросам этиологии и патогенезу инфаркта миокарда среди молодого населения.

Материалы и методы. Были проанализированы научные труды, посвященные теориям развития и факторам риска развития инфаркта миокарда у лиц молодого возраста. Поиск научных статей проводился с помощью баз данных cyberleninka.ru, eLibrary.

Полученные результаты. Инфаркт миокарда – миокардиальный некроз в результате резкой обструкции коронарной артерии. За последнее десятилетие частота данного заболевания в молодом возрасте значительно увеличилась. Проанализировав различные источники, мы выявили, что на долю ИМ в молодом возрасте приходится от 1 до 20% всех случаев. В Японии частота составляет 1,6%, в Испании - 4%, в Великобритании и США - 10% [11]. В РФ распространенность ИМ в молодой популяции составляет

около 5-6% [10]. Изучив статьи некоторых авторов, стало известно, что наиболее значимыми факторами риска для молодых пациентов являются: мужской пол, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и наследственность [1,2,4,6,7,8,9,11,13].

В основе патогенеза инфаркта миокарда, выделяют следующие механизмы, один из них: разрыв атеросклеротической бляшки. Вторым механизмом является образование тромба на месте повреждения. Третьим механизмом является вазоконстрикция [14].

Табакокурение, как самый распространенный фактор риска, влияет не только на органы дыхания, но и на сердечно-сосудистую систему. К механизмам, с помощью которых курение вызывает сердечно-сосудистую патологию относятся: эндотелиальная дисфункция, изменение реологических свойств крови, повышение уровня монооксида углерода и карбоксигемоглобина. Известно, что существуют несколько теорий цитотоксического воздействия компонентов дыма сигарет на эндотелий сосудов. К ним относятся: прямое повреждение эндотелиоцитов и опосредованные механизмы воздействия, а именно изменения структуры крови (трансформация моноцитов в макрофаги секретирующего типа и выработка ими цитокинов), иммунотоксический путь повреждения клеток (фиксация гликопротеинов табака на поверхности эндотелиоцитов в качестве гаптена и выработка к ним антител). Помимо повреждающего действия на эндотелий, ксенобиотики могут способствовать усилению процессов клеточной пролиферации, стимуляции синтеза коллагена и регуляции сосудистого тонуса. Доказано, что в крови происходит увеличение уровня иммуноглобулина E, фибриногена, который является маркером тромбоза и воспалительных процессов в организме. А также вещества, содержащиеся в сигаретах, а в частности кадмий, негативно воздействуют на эндотелий сосудов. При этом происходит снижение уровня тканевого активатора плазминогена и фермента, предотвращающего адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это приводит к повышенной агрегационной активности тромбоцитов крови и образованию тромбов, и как следствие, к ишемии миокарда [8,10,11,12].

Условия современной жизни отличаются большим количеством стрессовых ситуаций, большим разнообразием в питании, что ведет к переяданию и развитию гиперхолестеринемии. По данным ВОЗ в настоящий момент 1.7 млрд человек имеет ожирение, что составляет приблизительно 30% жителей планеты [7,10]. Происходит повреждение эндотелия на определенном участке, где накапливаются тромбоциты, ЛПНП, ЛПОНП и вследствие чего образуется «молодая» атеросклеротическая бляшка, имеющая тонкую фиброзную покрышку и крупное липидное ядро, которая по мере прогрессирования способна повреждаться и приводить к тромбозу [3].

Сахарный диабет также является фактором риска развития инфаркта миокарда. По статистике на начало 2021 года доля пациентов, состоящих на диспансерном учете по сахарному диабету составила 3,23% населения РФ, из них СД1 типа – 5,5%, СД2 типа – 92,5%, другие типы СД – 2,0%. У больных сахарным диабетом имеется высокая вероятность развития безболевой формы острой ишемии миокарда. Данная форма заболевания наблюдается у 55,6% больных СД. [1,10]. СД ведет к развитию макрососудистых и микрососудистых осложнений. Гиперинсулинемия повышает риск развития нарушения толерантности к углеводам, способствует повышению в плазме крови уровня ТГ и

снижению уровня ЛПВП, ведет к развитию АГ, которая сопровождается гипергликемией и дислипидемией, что способствует прогрессированию атеросклероза.

Артериальная гипертензия является распространенным заболеванием в мире. За последнее десятилетие наблюдается увеличение заболеваемости данной патологией у молодых людей. Причинами являются бессимптомное течение, транзиторный характер, который не всегда можно зарегистрировать, нежелание пациентов обращаться за помощью, отсутствие диагностики на ранних стадиях. В связи с этим увеличивается риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые являются причинами инвалидности и смертности населения [6].

Также к группам риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте можно отнести мужской пол. По данным некоторых авторов распространённость инфаркта миокарда среди мужчин составила 5,2% и 1,5% среди женщин [9]. Связь данного заболевания с мужским полом была выявлена по наличию доминирующего фактора среди мужчин, такого как курение. Большое внимание стало уделяться и отягощенной наследственности по данному заболеванию. В одном из научных исследований было доказано, что чаще заболевание встречается у мужчин в возрасте 35-45 лет, у которых в семейном анамнезе регистрировались случаи смерти от сердечного приступа отца или матери, смерть отца от инсульта или наличие у матери артериальной гипертензии [15].

Существуют теории, доказывающие взаимосвязь развития острого коронарного синдрома с некоторыми патологиями, которые характерны для лиц женского пола. К таким заболеваниям относятся: гестационный сахарный диабет, преэклампсия, эклампсия, ранняя менопауза и менархе. Женщины, принимающие оральные контрацептивы, также входят в группу повышенного риска развития инфаркта миокарда, особенно в молодом возрасте [14].

Выводы. Таким образом, согласно литературе, инфаркт миокарда в молодом возрасте не является казуистикой. Проблема ранней манифестации патологического процесса до конца не изучена, является актуальной в настоящее время и требует дальнейшего изучения. Клинический интерес к данному заболеванию возрастает в связи с большим количеством факторов и групп риска. Так у лиц молодого возраста, по сравнению с пожилыми, наиболее распространенными являются мужской пол, курение и наследственность.

Литература:

1. Астанова Т. М., Джунусбекова Г. А., Усебаева Н. Ж. Острый инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста //Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – №. 1. – С. 118-120.
2. Герман А. И. и др. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – №. 1-2. – С. 70-75.
3. Гордиенко А. В., Сотников А. В., Носович Д. В. Клинические критерии оценки качества жизни у мужчин молодого и среднего возраста в начальные периоды инфаркта миокарда //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 34-44.

4. Гороховский А. С., Мороз Ю. Б., Мороз Ю. Б. Инфаркт миокарда: факторы риска, профилактика //Космос и цивилизация: прошлое, настоящее, будущее. – 2020. – С. 69-73.
5. Еремкина Т. Я. и др. Патогенетические механизмы развития инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современный взгляд на проблему //Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №. 4. – С. 150-150.
6. Каусова Г. К., Сагидолда Г. К. Особенности развития и течения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста (обзор литературы) //Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – №. 3. – С. 497-502.
7. Киреева В. В. и др. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф //Евразийский Союз Ученых. – 2020. – №. 7-5 (76). – С. 39-44.
8. Корнеева Н.В. Особенности течения инфаркта миокарда у курящих / Н.В. Корнеева, С.Л. Жарский, Б.П. Шевцов, А.О. Щербань, Н.К. Фисенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 17-22.
9. Муинова К. К. и др. Роль факторов риска в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста в зависимости от семейного анамнеза //Достижения науки и образования. – 2019. – №. 11 (52). – С. 70-74.
10. Новикова И.А. Инфаркт миокарда в молодом возрасте. Клинико-метаболическая и структурно-функциональная характеристика: дис. - 2020.
11. Новикова И. А., Хлынова О. В., Некрутенко Л. А. Профиль факторов риска инфаркта миокарда: фокус на молодой возраст //Анализ риска здоровью. – 2021. – №. 3. – С. 160-166.
12. Пономаренко И.В. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова, В.А. Елыкомов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – №6. – С. 13-19.
13. Хасанжанова Ф. О., Мардонов У. А. У., Юсупов Т. Ш. У. Факторы, неблагоприятно влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом в молодом и пожилом возрасте //Проблемы современной науки и образования. – 2019. – №. 11-1 (144). – С. 94-97.
14. Хасанжанова Ф. О., Авазова Х. А. Особенности Клинического Течения Инфаркта Миокарда С Хронической Сердечной Недостаточностью У Больных В Молодом Возрасте //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 637-640.
15. Шальнова С. А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение //Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – №. 6. – С. 9-19.

УДК 616-092.11: 616.13.002.2-004.6: 616.34-002.2

Жигула З.М., Ларева Н.В., Жилина А.А.

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

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

Резюме. Хроническое воспаление при язвенном колите приводит к структурным и функциональным изменениям эндотелия. В обзоре литературы представлены современные данные о механизмах развития эндотелиальной дисфункции и раннего атеросклероза у больных с язвенным колитом.

Ключевые слова: язвенный колит, атеросклероз, дисфункция эндотелия, провоспалительные цитокины.

Zhigula Z.M., Lareva N.V., Zhilina A.A.

SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Chronic inflammation in ulcerative colitis leads to structural and functional changes in endothelium. The literature review presents current data on the mechanisms of development of endothelial dysfunction and early atherosclerosis in patients with ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, pro-inflammatory cytokines.

Подобно другим иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) оказывают проатерогенное действие и способствует раннему развитию атеросклероза [9]. Субклинический атеросклероз характеризуется увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) артерий и повышением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте – маркера артериальной жесткости. Артериальная ригидность повышена у взрослых с ВЗК по сравнению с контрольной группой, при этом она зависит от активности воспаления и продолжительности заболевания и может снижаться при эффективной противовоспалительной терапии [12].

Существует несколько потенциальных механизмов связи между хроническими воспалительными процессами, ассоциированными с язвенным колитом (ЯК), и развитием атеросклероза. Атеросклероз в настоящее время рассматривается как хроническая воспалительная реакция артериальной стенки, в которую вовлечены сосудистый эндотелий, клетки крови, биологически активные вещества. В основе патогенеза ВЗК лежит не только локальное воспаление структур кишечника, но и генерализованная воспалительная реакция, влияющая на стенки артерий и вызывающая эндотелиальную дисфункцию и раннее развитие атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция непосредственно вовлечена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эндотелий производит ряд медиаторов, регулирующих гомеостаз сосудов: оксид азота, простаглицлин, эндотелин,

фактор фон Виллебранда, молекулы клеточной адгезии, отвечает за свертываемость крови, выполняет барьерную функцию [10]. При изучении взаимосвязи между ранним атеросклерозом и ВЗК в ходе корреляционного анализа было обнаружено, что ТИМ положительно коррелирует с высокочувствительным С-реактивным белком, уровнем фактора фон Виллебранда и D-димером [2]. Повышенный уровень гомоцистеина играет важную роль в патофизиологии атеросклероза, повышая окислительный стресс и снижая уровень оксида азота. У пациентов с ВЗК гипергомоцистеинемия встречается в 4,6 раза чаще, чем у здоровых людей, особенно в периоды клинически активного заболевания [4]. Частота выявления некоторых маркеров ЭД составила в среднем при БК 85,3%, а при ЯК – 79,4% (для гомоцистеина – 93,7 и 84,6%; для вч-СРБ – 64,5 и 92,3%; для альбуминурии – 97,9 и 61,5% соответственно). Данные показатели являются доказательством наличия ЭД у больных с ВЗК и указывают на нарушения в регуляции функции эндотелия с уменьшением капиллярного кровотока и повышением проницаемости сосудов [8]. Так, имеются единичные исследования о выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с язвенным колитом, которая определялась по уровню в крови васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) и величине микроальбуминурии. Эндотелиальная дисфункция была выше при распространенных формах ЯК, среднетяжелой и тяжелой степени атаки, наличии внекишечных проявлений и осложнений заболеваний [11]. К структурным и функциональным изменениям эндотелия может приводить хроническое воспаление. Важными показателями для оценки функции эндотелия и сердечно-сосудистого риска являются молекулы адгезии ICAM, VCAM и E-селектин. У больных с язвенным колитом оценка данных показателей и выявление взаимосвязей их с артериальной жесткостью ранее не проводились. Микрососудистые эндотелиальные клетки слизистой оболочки кишечника человека (HI-MECs), которые активируют молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, были изучены *in vitro*. Оказалось, что образцы от пациентов с ЯК, подвергшихся воздействию провоспалительных стимулов, продемонстрировали более высокую скорость адгезии лейкоцитов, чем в контрольной группе. Экспрессия молекулы адгезии клеток слизистой оболочки-1 (MAdCAM-1), также была повышена в эндотелии у больных с ЯК по сравнению со здоровыми субъектами [7].

Самая мощная сосудорасширяющая молекула, оксид азота (NO), образуется из L-аргинина при воздействии эндотелиальной NO-синтазы. У пациентов с ВЗК наблюдается повышенная экспрессия аргиназы – фермента, конкурирующего за L-аргинин. ФНО- α повышает активность аргиназы, что приводит к снижению выработки NO. Циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (ЭПК) являются маркерами репарации эндотелия. У пациентов с эндотелиальной дисфункцией наблюдается снижение продукции, нарушение мобилизации и повышенный апоптоз этих клеток. Уровень ЭПК был ниже у пациентов с ЯК, чем у здоровых лиц. Ангиогенез играет свою роль в поддержании воспаления кишечника главным образом через CD40-CD40-лигандный путь, приводящий к секреции проангиогенных цитокинов [7]. Исходя из результатов этих исследований интересно было изучить показатели стимулирующего фактора роста sST2 (ИЛ-1RL-1), SCD40лиганд, у больных с ЯК и оценить их роль в патогенезе атеросклероза у данных больных. По данным литературы, эти факторы

являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений, и возможно сыграют роль в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных с язвенным колитом [1,15].

Активность ФНО- α играет большую роль в развитии воспалительного процесса при ЯК, а также является пусковым моментом в развитии атеросклероза [14]. Гиперпродукция ФНО- α и его рецепторов обуславливает перекрестные нарушения: повреждение и дисфункцию эндотелия, повышение продукции эндотелина; стимулирует пролиферацию мышечного слоя сосудов и гипертрофию сосудистой стенки; влияет на иммунные клетки микроокружения сосудов, в первую очередь на макрофаги, которые еще больше увеличивают продукцию и накопление ФНО- α , а значит, и воспаление, способствуют оксидативному стрессу, притяжению в сосудистую стенку липидов и кальция [3]. Результатом указанных процессов становится формирование атеросклеротической бляшки. Кроме того, под влиянием ФНО- α страдает гемостаз: активируются тромбоциты и коагуляция, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском инфаркта, инсульта, внезапной смерти [6]. Ряд исследований доказали, что TNF- α , фактор роста эндотелия сосудов и IL-6 участвуют как в развитии атеросклероза, так и в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Их повышенный уровень в сыворотке крови у пациентов с язвенным колитом способствует ускорению процесса атерогенеза [5].

Таким образом, у больных с ЯК даже при отсутствии изменений липидного профиля и других классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, курение, ожирение) имеют место повышение маркеров дисфункции эндотелия и сосудистого воспаления. Данные факторы являются предикторами раннего атеросклероза, и играют большую роль в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных с язвенным колитом.

Литература.

1. Clinical value of soluble ST2 in cardiology / M. Dudek, M. Kałużna-Oleksy, J. Migaj, E. Straburzyńska-Migaj // *Adv Clin Exp Med.* – 2020. - №29(10). – С. 1205-1210. doi: 10.17219/acem/126049.
2. Evaluation of Early Atherosclerosis Markers in Patients with Inflammatory Bowel Disease / Y. Üstün, S. Kilincalp, S. Coban [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2016.- № 22. – С. 3943-3950. doi: 10.12659/msm.898160.
3. Farahi L. Roles of Macrophages in Atherogenesis / L. Farahi, S.K. Sinha, A.J. Lusis // *Front Pharmacol.* – 2021. №12.- С. 785220. DOI: 10.3389/fphar.2021.785220.
4. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases / P. Nuñez, S. García Mateo, R. Quera [et al.] // *Gastroenterol Hepatol.* - 2021. - №44(3). – С.236-242. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002.
5. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events / A.J. Yarur, A.R. Deshpande, D.M. Pechman [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2011. - №106(4). – С. 741-747. doi: 10.1038/ajg.2011.63.
6. Rolski F., Błyszczuk P. Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease / F. Rolski , P. Błyszczuk // *J Clin Med.* – 2020. № 9(10). – С.3267. DOI: 10.3390/jcm9103267

7. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease / P. Czubkowski , M. Osiecki, E. Szymańska, J. Kierkuś // Clin Exp Med. – 2020. - №20(4)- С.481-491. doi: 10.1007/s10238-020-00639-y.
8. Бабаева Г.Г. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Г.Г. Бабаева, З.М. Бабаев // Терапевтический архив. – 2018. - №4. – С.12-16.
9. Бикбавова Г.Р. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. - №190(6). – С. 112–120. doi:10.31146/1682-8658-ecg-190-6-112-120112–120.
10. Дисфункция эндотелия при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с воспалительным заболеванием кишечника / В.Н. Марченко, О.Б. Щукина, Д.А. Давыдов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2022. - №14(4) – С.17–32. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108408>
11. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец, Е.С. Кузнецова // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. 34. № 2.- С. 94-102.
12. Липатова Т.Е. Факторы кардиоваскулярного риска и артериальная ригидность у пациентов с язвенным колитом / Т.Е. Липатова, Е.А. Михайлова, Н.Г. Дудаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. - №15 (3). – С. 753–757.
13. Миронова О.Ю. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / О.Ю. Миронова, М.А. Исайкина, С.А. Хасиева // Терапевтический архив. – 2021. - №93(12). – С.1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225
14. Терещенко И.В. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии / И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев // РМЖ. Медицинское обозрение.- 2022. - №6(9). С.523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
15. Уровень в крови лиганда CD40 – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, О.Ф. Природова, А.О. Шевченко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008. - №7(1). – С.39-45

УДК: 616.12-616-06

Иванова Е.Г.

ФАКТОР ВРЕМЕНИ, КАК ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

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

Аннотация. Изучались процессы формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пришлых жителей Западной Сибири с учетом длительности пребывания в суровых климатических условиях, на примере Ханты-Мансийского автономного округа – Югра. Результаты исследования – проведенное исследование показывает, что с увеличением времени пребывания в суровых климатогеографических условиях процессы ремоделирования сердца начинаются уже в первые пять лет жизни на Севере, а эксцентрическая гипертрофия миокарда сменяется на концентрическую гипертрофию миокарда, обусловленную увеличением количества пациентов с АГ 2 ст. и особенно с АГ 3 ст.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда левого желудочка, пришлые жители, Крайний Север.

Ivanova E.G.

TIME FACTOR AS A CAUSE OF FORMATION OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY OF THE LEFT VENTRICLE IN ALIENS RESIDENTS OF WESTERN SIBERIA

Annotation. The processes of formation of left ventricular myocardial hypertrophy in immigrant residents of Western Siberia were studied, taking into account the length of stay in harsh climatic conditions, using the example of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra. Results of the study - the study shows that with increasing time spent in harsh climatic and geographical conditions, the processes of heart remodeling begin already in the first five years of life in the North, and eccentric myocardial hypertrophy is replaced by concentric myocardial hypertrophy, due to an increase in the number of patients with stage 2 hypertension. and especially with hypertension 3 tbsp.

Key words: left ventricular myocardial hypertrophy, newcomers, Far North.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одними их самых распространенных заболеваний во всем мире. В настоящее время изучены факторы риска развития осложнений, которые рассматривается как в комплексе, так и самостоятельно [1-3]. Одним из таких независимых факторов риска является формирование у пациента гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [4-6]. Медико-биологические исследования, которые проводились по изучению формирования ГМЛЖ у пришлых жителей северных территорий, указывают на высокую распространенность этого

процесса среди мигрантов [7-9].

Цель исследования – изучить процесс формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пришлых жителей Западной Сибири с учетом длительности пребывания в суровых климатических условиях, на примере Ханты-Мансийского автономного округа – Югра.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 310 человек, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера, с подтвержденным диагнозом артериальная гипертензия (АГ) 1-3 ст. (на основании общепринятых критериев (ESH/ESC, 2018, РКО 2020) [10]. Мужчин – 148 человек (47,74%), женщин – 162 человека (52,26%). В зависимости от степени АГ все пациенты были представлены следующим образом: АГ 1 ст. – 89 человек (28,71%), АГ 2 ст. – 144 человека (46,45%), АГ 3 ст. – 77 человек (24,84%). С целью изучения влияния климатогеографических условий Крайнего Севера на формирование гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) пациенты были разделены на 4 группы (в зависимости от длительности пребывания): 1 группа (А) – 64 человека (20,64%), живущие на территории округа до 5 лет; 2 группа (В) – 77 человек (24,84%) – прожившие в суровых климатических условиях от 6 до 11 лет; 3 группа (С) – 83 человека (26,77%) – 11 до 16 лет; 4-я группа (D) – 86 человек (27,75%) – более 16 лет проживания в условиях Крайнего Севера. Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, было проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование.

Критерии исключения: пациенты с инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе; беременность и период лактации; онкологические заболевания в анамнезе и неспособность пациента понять суть самого исследования и принять непосредственное участие в нем, психические заболевания в анамнезе. Перед проведением исследования был получен положительный ответ этического комитета. Все пациенты после объяснения им целей и задач исследования, подписывали информационное добровольное согласие. **Статистический анализ** материала выполнялся в системе R (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Для оценки разницы межгрупповых различий для непрерывных переменных использовался критерий Манна-Уитни, а для дискретных — тест хи-квадрат или точный тест Фишера. В случае множественных сравнений использовалась поправка на множественные сравнения Бенъямини-Йекутили. Различия между группами считались статистически значимыми, если полученное в ходе проведения теста значение p-value оказывалось менее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. При проведении сравнительного анализа основных показателей состояния миокарда по данным ЭХОКГ, на первом этапе была проведена *оценка толщины межжелудочковой перегородки (МЖП)*. У пациентов гр. С и D толщина МЖП на 12,5% оказалась больше по сравнению с пациентами гр. А и В ($p=0,0003$). У пациентов с АГ 1ст. толщина МЖП составила $12,89 \pm 0,44$ мм., $p=0,0006$; для пациентов с АГ 2ст. данный показатель составил $13,6 \pm 0,029$ мм., $p=0,001$; для АГ 3ст. – $14,1 \pm 0,24$ мм., $p=0,007$.

На втором этапе исследования оценивалась *толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)*. Были получены следующие результаты, в сравнении между группами А, В, С,

D: для гр. А $-10,76 \pm 0,29$ мм., $p=0,005$; для гр. В $-12,03 \pm 0,31$ мм., $p=0,0008$; для гр. В $-12,56 \pm 0,4$ мм., $p=0,00017$; для гр. D $-13,4 \pm 0,6$ мм., $p=0,0002$. При определении и сравнении такого показателя, как масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), отмечалось увеличение данного показателя от гр. А к гр. D. обращает на себя внимание такой факт, что в группе пациентов А (длительность пребывания в условиях Крайнего Севера до 5-и лет) данный показатель изначально был высоким – $210,66 \pm 5,94$ мг., $p < 0,001$. Можно сделать предположение, что такое изменение ММЛЖ связано с компенсаторно-адаптационным периодом сердечно-сосудистой системы, который формируется в первые 5-7 лет жизни в высоких широтах [6]. Для гр. В, С и D ММЛЖ составила: $214,7 \pm 6,02$ мг., $240,32 \pm 8,74$ мг., $255,72 \pm 8,91$ мг., соответственно ($p < 0,001$).

Определение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), как одного из прогностических признаков развития осложнений, позволяет сказать, что с увеличением «северного» стажа, показатель также увеличивался: $71,84 \pm 5,17$ ($p=0,002$) – $83,74 \pm 5,26$ ($p=0,0014$) – $95,1 \pm 1,82$ ($p=0,0013$) – $98,8 \pm 5,1$ ($p=0,0001$), соответственно, в сравнении между группами А, В, С и D. Показатель укладывался в пределах нормы у всех пациентов, вне зависимости от степени АГ, что позволяет сделать еще одно предположение, что есть место процессам ремоделирования миокарда [3,6,8].

Проведенное исследование показывает на более интенсивные процессы ГМЛЖ у пациентов гр. С и D в сравнении с пациентами гр. А и В. Обращает на себя внимание, что для гр. А и В в 78,9 % случаев определялась умеренная гипертрофия МЖП ($13,46 \pm 0,24$ мм., $p=0,007$), тогда как у пациентов гр. С и D в 81,3% случаев регистрировалась гипертрофия ЗСЛЖ ($12,19 \pm 0,4$ мм., $p=0,0011$), которую можно рассматривать как первую ступень к формированию процессов ремоделирования сердца при АГ [3-4].

Также для пациентов первых двух групп (период пребывания которых в условиях Крайнего Севера составил от 1 года до 5 лет и от 6 лет до 11 лет, соответственно) характерно наличие эксцентрической гипертрофии миокарда (78,3% случаев, $p=0,0003$), которую можно рассматривать как нарушение процессов адаптации сердечно-сосудистой системы к процессам ремоделирования ЛЖ. Для пациентов групп С и D – или «северные» пациенты, период пребывания в условиях крайнего Севера составил 11 лет и более в 85,52% ($p=0,0004$) случаев отмечалась концентрическая гипертрофия ЛЖ. Это можно объяснить наличием в этих группах пациентов с АГ 2 ст. и особенно с АГ 3ст. [1,9].

Заключение. Процесс ремоделирования сердца – это один из первых этапов проявления сердечной недостаточности, что позволяет определять риски сердечно-сосудистых катастроф. Результаты проведенного исследования наметили цели дальнейшего изучения этого вопроса, а именно влияние климата высоких широт на ГМЛЖ в сравнении между мужчинами и женщинами с сопутствующей патологией, особый интерес представляет собой группа пациентов, которые родились в условиях Крайнего Севера.

Литература.

1. Хаснулин В. И., Воевода М. И., Хаснулин П. В., Артамонова О. Г. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы // Экология человека. 2016. № 3. С. 43–51.

2. Гудков А.Б., Попова О.Н., Необученных А.А., Богданов М.Ю. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы. Морская медицина. 2017;3(1):7-13.
3. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Шипицына Н.В., Губин Д.Г., Пошинов Ф.А. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):500-513. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513>
4. Wang XH, Xue X, Zou YB, Sun Q, Fu Xi, Wang X, Hui RT. Prevalence and risk factors of left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in patients with hypertension among the Han Chinese. Chin Med J (English). January 2012; 125(1):21-6. PMID: 22340460.
5. The relationship of the new anthropometric index with left ventricular hypertrophy in Han Chinese patients with arterial hypertension. Cai S, Dong J, Cheng B, Zhang A, Song J, Li M, Su W, Bao Q, Zhu P, Wang S. Cardiovascular BMC impairment. 26 Jan 2022;22(1): 16. doi: 10.1186/s12872-022-02463-6.PMID: 35081909
6. Луговая Е.А., Аверьянова И.В. Оценка коэффициента напряжения адаптационных резервов организма при хроническом воздействии факторов Севера. Анализ риска здоровью. 2020;2:101-109.
7. Кунишек Дж., Кунишек Л. ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. Acta Clin Croat. 2018 Dec;57 (4): 638-645. doi: 10.20471 /acc.2018.57.04.05. PMID: 31168200; PMCID: PMC6544109.
8. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Особенности вариантов ремоделирования левого желудочка у мужчин мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией, различных конституциональных типов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2020. Т. 12, № 5. С. 150-164. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2020-12-5-150-164>
9. Watts N, Amann M, Arnell N, et al. The 2020 Report of the Lancet Countdown on Health and Climate Change: Responding to Converging Crises. Lancet. 2021;397(10269):129-170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32290-X)
10. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

УДК 616.72-002.28/616.079.3

Иванова В.Н., Бондарь Т. П., Мальцев А.Н., Савельева Д.А.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АРТРОЗОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА:
ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ**

*ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет,
Ставрополь, Россия*

Резюме. Изучалась частота встречаемости бактериального компонента при смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных ревматических заболеваниях при выявлении дефензинов. Показано, что применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и использование ПЦР-анализа для определения гена локуса HLA-B27 позволяет дифференцировать вторичные формы артрозов и уточнить аутоиммунный характер заболевания.

Ключевые слова: антиген HLA-B27, дефензины, жидкостная хроматография смешанные аутовоспалительно-аутоиммунные ревматические заболевания (СААРЗ).

Ivanova V.N., Bondar T. P., Maltsev A.N., Savelyeva D.A.

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF ARTHROSIS OF VARIOUS GENESIS:
PROSPECTS AND OPPORTUNITIES**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. The frequency of occurrence of the bacterial component in mixed autoinflammatory-autoimmune rheumatic diseases in the detection of defensins was studied. It is shown that the use of high-performance liquid chromatography (HPLC) and the use of PCR analysis to determine the HLA-B27 locus gene makes it possible to differentiate secondary forms of arthrosis and clarify the autoimmune nature of the disease.

Keywords: HLA B-27 antigen, defensings, mixed auto-inflammatory and autoimmune rheumatic diseases (MAARD).

Смешанные аутовоспалительно-аутоиммунные ревматические заболевания (СААРЗ) относятся к аутоиммунным болезням суставов. Установлена ассоциация с антигеном HLA-B27 при данной патологии [4,9,11]. Эффективная лабораторная диагностика СААРЗ базируется на выявлении генетических полиморфизмов, определении маркеров воспаления, противовоспалительных цитокинов, маркеров метаболизма костной, хрящевой и синовиальной ткани, продуктов деградации экстрацеллюлярного матрикса и цитоскелета, а также выявлении аутоантител. Ведущая роль в регуляции иммунного ответа принадлежит человеческим лейкоцитарным антигенам – HLA отвечающих за распознавание чужеродных клеток, также эта система запускает и реализует иммунный ответ. Заболевания аутоиммунного и воспалительного характера с поражением суставов характеризуются хроническим течением и в ряде случаев обусловлены бактериальным компонентом, что обуславливает эффективность применения определения дефензинов, так называемых антимикробных пептидов [1,3,7,10,12], что позволяет дифференцировать вторичные формы артрозов и уточнить аутоиммунный или воспалительный характер заболевания.

Лабораторные тесты для диагностики СААРЗ имеют ограниченное применение в ряде клиничко-диагностических лабораторий, однако внедрение их в рутинную работу медицинских организаций позволит расширить возможности диагностического поиска.

Целью нашего исследования являлось установить наличие воспалительного синдрома и косвенные признаки бактериального компонента, а также ассоциацию с геном HLA-B27 при смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных ревматических заболеваниях (СААРЗ) с использованием высокотехнологичных методов лабораторного исследования.

Материалы и методы исследования. На базе диагностической лаборатории ГБУЗ СК Ставропольской краевой клинической больницы (СККБ) было обследовано 343 пациента с суставным синдромом, госпитализированных в отделения ревматологии, офтальмологии СККБ, а также обратившихся в поликлинику. Критериями отбора пациентов послужили такие клинические проявления суставного синдрома, как: деформация и изменение формы, припухлость и нарушение функций в области суставов, покраснение кожи над суставом. В группу обследуемых включили 165 мужчин и 178 женщин, средний возраст пациентов составил 38 лет.

Всем пациентам был проведен анализ определения аллеля 27 локуса В методом ПЦР в режиме реального времени на детектирующих аплификаторах ООО «НПО ДНК-Технология» и проведено определение концентрации дефензинов в цельной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «Люмахром» (Россия) при длине волны 214 нм.

Обследуемых распределили на три группы: в первой - 128 человек - пациенты с анкилозирующим спондилитом (АС) - хроническим системным воспалительным заболеванием, с преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, периферических суставов и энтезисов, а в ряде случаев глаз и корня аорты, во второй - 199 пациентов с недифференцированным спондилоартритом (НСА) — воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, характеризующимся воспалением суставов и позвонков и сопутствующих тканей, и третья – 16 больных с системным поражением соединительной ткани, с диагнозом системная красная волчанка, подагра и т.п. [2,5,6,8].

Полученные результаты. Анализ распределения по диагнозам выбранных пациентов независимо от наличия гена HLA-B27 позволил установить, что 37% из них имели диагноз СА, ту или иную его клиническую форму: спондилоартрит, увеит и т.д. В группу пациентов с НСА (58%) включили пациентов с диагнозами - ревматоидный артрит (РА) - 33%, 14% - пациенты с группой диагнозов артриты неуточненной этиологии (АНЭ), 11% - псориатический артрит (ПА). И 5% составили группу пациентов с системным поражением соединительной ткани, с диагнозом системная красная волчанка, подагра и т.п. (другие заболевания). Процентное соотношение пациентов в группах представлено на рисунке 1.

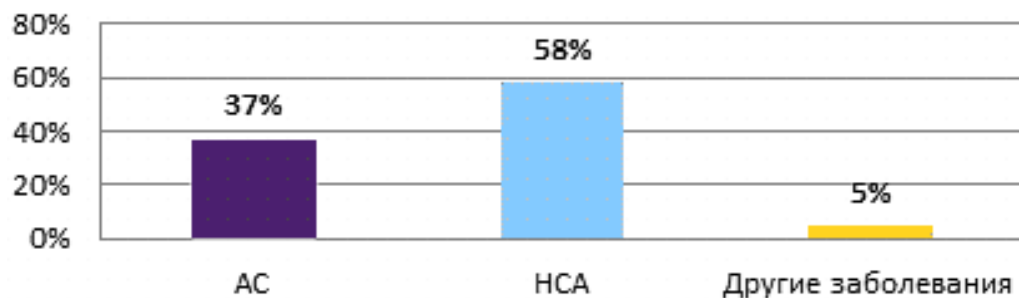


Рисунок 1. Процентное соотношение пациентов в группах

Анализ на определение гена локуса HLA-B27 методом ПЦР позволил установить, что 204 пациента (59,5%) с суставным синдромом имели ген локуса HLA-B27. В группе пациентов с АС 86,7% пациентов имели данный ген. В группе пациентов с НСА носителями гена являлись пациенты с РА – 55,8%, с ПА – 31,6%, с АНЭ – 33,4%, и в группе с другими диагнозами – 12,5%. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты тестирования при определении гена локуса HLA-B27 в группах пациентов с суставным синдромом

Результат тестирования	Клинические варианты суставного синдрома				
	АС	НСА			Другие заболевания
		РА	ПА	АНЭ	
HLA-B27 (+)	111	63	12	16	2
HLA-B27 (-)	17	50	26	32	14
Всего	128	199			16
Итого	343				

Полученные результаты подтверждают, что диагноз АС в большинстве случаев действительно ассоциирован с наличием гена HLA-B27 и определен у 111 (86,7%) пациентов, соответственно, данный лабораторный тест определяет его диагностическую значимость у больных с диагнозом АС. Так же, у пациентов с НСА в 45,7% (91) случаев и у обследуемых с другими заболеваниями в 12,5% (2) получен положительный результат в исследуемых пробах. Количественное и процентное соотношение пациентов в трех группах с АС, НСА и другими заболеваниями, носителей гена HLA-B 27 представлено на рисунке 2.

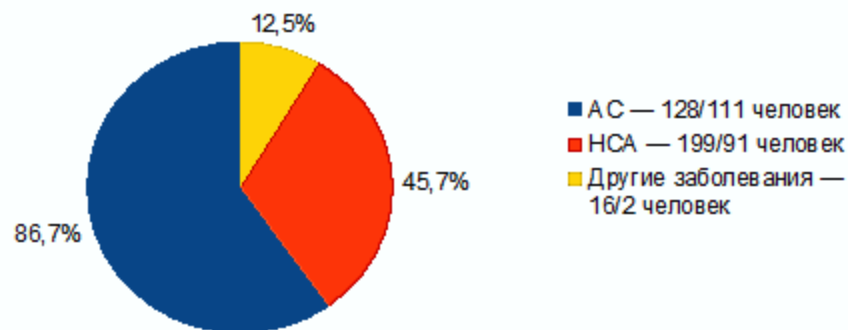


Рисунок 2. Распределение пациентов, носителей гена HLA-B27, в количественном и процентном соотношении

Анализ данных указывает на высокую частоту носительства гена HLA-B27 у пациентов с АС и НСА по сравнению с заболеваниями системного характера.

Так же, 343 человека для уточнения наличия бактериального компонента при суставной патологии применили определение дефензинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количество пациентов обследованных методом ВЭЖХ

Диагноз	Количество пациентов
Анкилозирующий спондилит (АС)	128
Недифференцированная спондилоартропатия (НСА)	199
Другие заболевания	16
Всего	343

При анализе данных установлено, что у 138 пациентов (40,2%) были определены показатели от 3,09 у.е. до 770,95 у.е., определяемые значения дефензинов у 110 больных (55,2%) в первой группе с клиническим диагнозом НСА - от 4,02 у.е. до 770,95 у.е., в группе с АС у 28 человек (21,8%) – от 3,09 у.е. до 108,48 у.е. Наименьшие результаты отмечались у 3 обследуемых (18,8%) в группе пациентов с системными процессами - от 3,93 у.е. до 10,62 у.е. Учитывая, различные патогенетические механизмы развития суставного синдрома и выраженность воспалительного процесса группа пациентов «другие заболевания» была исключена при проведении анализа итогового тестирования.

Средние значения показателя в группах составили: с АС - 28,2 у.е. и НСА - 152 у.е., соответственно. Уровень дефензинов в группе обследуемых с НСА выше в 5,4 раза, что свидетельствует о выраженности синдрома воспалительной реакции и позволяет предположить формирование обратных коммуникационных связей с бактериальным компонентом и носительством гена HLA-B27 при поражении суставов у данной категории больных.

Таким образом, применение в клинко-диагностических лабораториях высокоэффективных молекулярно-биологических исследований для выявления носителей гена HLA-B27 позволяет установить аутоиммунный характер суставной патологии, а определение концентрации дефензинов методом жидкостной хроматографии, позволяет выделить группу больных, у которых причиной воспалительных болей в суставах

явилось активное или предшествующее бактериальное воспаление, что расширяет возможности диагностического поиска и позволяет уменьшить количество обследуемых с недифференцированным диагнозом и скорректировать терапию для конкретного больного с учетом установленного патогенетического механизма.

Литература

1. Абатуров, А. Е., Герасименко, И. Л., Высогина, М. Ю. Дефенсины и дефенсин-зависимые заболевания. [Текст] / А. Е. Абатуров, И. Л. Герасименко, М. Ю. Высогина — Одесса: Изд-во ВМВ, 2011 — 265 с. — ISBN 978-966-413-299-9. [Abaturov AE, Gerasimenko IL, Visogina MYu. Defensins and defensindependent diseases. Odessa: Isdatelstvo VMV; 2011.265 p. (In Russ).]
2. Александрова Е.Н., Новиков А.А. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(1): 96-103. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-96-103>. Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):96-103.
3. Будихина, А. С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей [Текст] / А. С. Будихина // Иммунология. — 2017. — № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-antimikrobnyh-peptidov-v-patologii-zabolevaniy-verhnih-dyhatelnyh-puteu>.
4. Демина, А. Б., Дубинина, Т. В., Эрдес, Ш. Ф. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии [Текст] / А. Б. Демина, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Современная ревматология. — 2015. — № 4. — С. 98-105. DOI:10.14412/1996-7012-2015-4-98-105 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hla-b27-assotsirovannyu-uveit-ot-patogeneza-k-terapii>.
5. Годзенко, А. А., Разумова, И. Ю., Гусева, И. А. HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита? [Текст] / А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова, И. А. Гусева // Современная ревматология. — 2020. — № 14 (3). — С. 125-131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-125-131. URL: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-125-131>.
6. Эрдес Ш. Ф., Гусева, И. А., Беневоленская, Л. И. Взаимосвязь анкилозирующего спондилоартрита и HLA-B27 в некоторых этнических группах России. [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, И. А. Гусева, Л. И. Беневоленская // Терапевтический архив. — 2001. — № 1. — С. 27 - 30.
7. Bernard J. J., Gallo R. L. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin// Cell Mol. Life Sci. 2011. Vol. 68, iss. 13. P. 2189–2199.
8. Fielder M., Pirt S. S., Tarpey I., et al.. Molecular mimicry and AS: possible role of a novel sequence in pullulanase of Klebsiella pneumoniae // Febs. Lett. — 1995. — Vol. 369. — P. 243 – 248.
9. Huntinen M., Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 413–416.

10. Nijnik A., Hancock R. E. W. Host defence peptides: antimicrobial and immunomodulatory activity and potential applications for tackling antibiotic-resistant infections // Emerging Health Threats J. 2009. Vol. 2. e1. URL: <http://www.eht-journal.net/index.php/ehj/article/view/7078>
11. Parameswaran P, Lucke M. HLA B27 Syndromes. [Updated 2022 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551523>
12. Schroeder JM, Harder J. Human beta-defensing-2. Int J Biochem Cell Biol. 1999;31(6):645-651. doi: 10.1016/S1357-2725(99)00013-8.

УДК: 616 – 074

Иванова Я. В., Чернобай В. С.

**ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ УРОВНЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ В
ДИАГНОСТИКЕ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Аннотация. Проведен обзор исследований, опубликованных в период с 2018 по 2023 г., демонстрирующих возможность применения сердечных тропонинов как сывороточных биомаркеров химиоиндуцированной кардиотоксичности. При этом обнаружено, что в настоящий момент вопрос изменения уровня тропонинов I и T на фоне химиотерапии остается дискуссионным и необходим анализ новых знаний о природе кардиотоксичности для усовершенствования тактики лечения онкологических пациентов.

Ключевые слова: кардиотоксичность; сердечные тропонины; химиотерапия; ФВЛЖ.

Ivanova Y. V., Chernobay V. S.

**PREDICTIVE POTENTIAL OF CARDIAC TROPONINS IN DIAGNOSIS OF
CHEMOTHERAPY-INDUCED CARDIAC DYSFUNCTION IN ONCOLOGICAL
PATIENTS**

MSUMD, Moscow, Russia

Abstract. A review of studies published from 2018 to 2023 demonstrating the potential use of cardiac troponins as serum biomarkers for chemotherapy-induced cardiotoxicity has been conducted. It was found that the question of changes in levels of troponin I and T during chemotherapy remains controversial and further analysis of new knowledge on cardiotoxicity is needed to improve the treatment strategy for cancer patients.

Key words: cardiotoxicity; cardiac troponin; chemotherapy; LVEF

Введение. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают ведущие места в структуре причин смертности в России [1], при этом риск возникновения кардиологической патологии у онкологических больных в первые 5 лет с момента

верификации диагноза возрастает в 2 раза по сравнению с общей популяцией [8]. Это связано как с течением первичного онкологического процесса, так и с осложнениями различных видов специального лечения. Для характеристики поражения сердца используется термин "дисфункция сердца, связанная с терапией рака" (ДССТР) [4]. Приводящая к сердечной недостаточности (СН) дисфункция левого желудочка (ЛЖ) может быть вызвана следующими химиопрепаратами: антрациклинами, моноклональными антителами к рецептору HER2/neu, ингибиторами VEGF, паклитакселом, цисплатином, циклофосфамидом [2]. По определению Европейского общества кардиологов, кардиотоксичность (Кт) противоопухолевых препаратов определяется как снижение фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) более чем на 10%, до значения ниже минимальной границы нормы [4]. Актуальность использования лабораторных предикторов развития ДССТР продиктована необходимостью своевременной стратификации риска сердечно-сосудистых событий и рационального назначения сопроводительной терапии, что улучшит качество жизни пациентов. Преимущество лабораторной диагностики перед функциональными методами исследования заключается в, вероятно, более раннем обнаружении патологии, исключении специалист-зависимой интерпретации результатов и экономической оправданности. Наиболее специфическими биомаркерами повреждения миокарда признаны сердечные тропонины Т и I (сТн Т, сТн I), циркулирующие в системном кровотоке при некрозе кардиомиоцитов.

Цель обзора. Проанализировать данные актуальных научных статей о прогностической ценности изменения уровня сТн на фоне проведения химиотерапии (ХТ) и заинтересовать исследователей в создании новых работ, посвященных этой проблематике.

Материалы и методы. Стратегия поиска источников: использование PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, заданные ключевые слова - "кардиотоксичность", "тропонин", "химиотерапия"; период публикации - 2018-2023 гг. Критерии включения: проспективные клинические исследования на английском и русском языках; определение Кт методом ЭхоКГ; проведение пациентам ХТ. В обзор вошли 4 полнотекстовых исследования, соответствующих заданным параметрам, и статья, не соответствующая критериям поиска, но являющаяся ориентиром в развитии кардиоонкологии.

Полученные результаты. В основополагающем исследовании по заданной тематике, выполненном в 2004 г, D. Cardinale et al. доказали, что повышение уровня сТнI при проведении ХТ прямо пропорционально возникновению ССО ($p < 0,001$) [5]. В дальнейшем Ting Xu et al. в 2021 г. и В. Д. Лёвина с соавт. в 2022 г. подтвердили, что повышение уровня сТн является предиктором ДССТР ($p = 0,009$ и $p = 0,005$ соответственно) [3, 9]. В противоположность им, AM Rüger et al. в 2020 г. и M. Esmaeilzadeh et al. в 2022 г. пришли к выводу, что мониторинг уровня сТн для выявления Кт не был информативным ($p = 0,76$ и $p = 0,52$ соответственно) [4, 6]. При этом сделать вывод о воспроизводимости результата не представляется возможным за неимением универсальных референсных значений и оптимального срока, и частоты проведения анализа. Кроме того, в процессе критического чтения мы отметили отсутствие характеристик теста (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность); данных о получении пациентами кардиопротективной терапии; преимущественное участие в исследованиях женщин. Таким образом, несмотря на внушительное число испытуемых и, как итог, признание идеи внедрения лабораторных

маркеров для диагностики химиоиндуцированной Кт, существует ряд вопросов, на которые предстоит ответить.

Таблица 1

Клинические исследования уровня сердечных тропонинов в качестве маркера дисфункции миокарда у онкологических больных

Авторы статьи, год	Дизайн исследования	Результаты и выводы
Cardinale et al., 2004 [5]	<p>n=703 с диагнозами: рак молочной железы (РМЖ), саркома Юинга, герминогенные опухоли, лимфома Ходжкина, миелома, неходжкинская лимфома, рак яичников и мелкоклеточный рак легкого (487 жен.), срок наблюдения - 20±13 мес. Проведена высокодозная ХТ по схемам ЕС, ТЕС, ICE, BEAM, ESAP, MITOX+MEL, MEL, IDA+MEL, СТХ, SEQ.</p> <p>сТн I оценивали до лечения, после введения ХП, спустя 12, 24, 36, 72 часа (“ранний” сТн I) и через 1 мес. (“поздний” сТн I). ВГН сТн - 0,08 нг/мл.</p> <p>ЭхоКГ проводили до начала лечения и через 1, 3, 6, 12 мес. после; в дальнейшем исследование повторяли каждые 6 мес.</p>	<p>Пациенты были разделены на 3 группы:</p> <p>1 - сТн в пределах нормальных значений (n=495);</p> <p>2 - “ранний” сТн превышает ВГН, “поздний” сТн в пределах нормальных значений (n=145);</p> <p>3 - и “ранний”, и “поздний” сТн превышают ВГН (n=163). Среди выделенных групп наблюдался разный процент возникновения ССО - 1%, 37% и 84% соответственно (p<0,001); степень снижения ФВЛЖ коррелировала с повышением уровня сТнI.</p>
Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш., Мещеряков А. А и соавт., 2022 год [3]	<p>n=49 с диагнозом РМЖ. Срок наблюдения - 10,9 ±4,0 мес. Проведена неоадьювантная или адьювантная ХТ с включением доксорубицина. Дополнительно 13 пациенток принимали трастузумаб, 38 – циклофосфамид и 40 – таксаны.</p> <p>ЭхоКГ проводилось до и после получения ХТ, каждые 3 мес. в дальнейшем.</p> <p>Уровни сТнI измеряли до и после каждого курса ХТ. ВГН сТнI >0,017 нг/мл. При выявлении Кт пациенткам в профилактических целях назначали кардиопротективную терапию.</p>	<p>По результатам ЭхоКГ были выделены 2 группы: с признаками Кт (n=8) и без них (n=38). В I группе исходный уровень сТнI превышал ВГН у 3 человек (37,5%) во II группе - у 2 (5,3%). Средний уровень сТнI после 3 курса ХТ у пациенток с Кт составил 0,03 нг/мл, у пациенток без Кт - 0,0 нг/л. Выявлена корреляция между максимальным повышением сТнI и максимальным снижением ФВ за все время наблюдения (p=0,005). Прогностическая значимость положительного результата — 28%, прогностическая значимость отрицательного результата — 94,7%</p>

<p>Ting Xu et al., 2021 [9]</p>	<p>n=225 с диагнозом немелкоклеточный рак легкого (106 жен.) Срок наблюдения - 26, 2 мес. после завершения ХЛТ. Лечение: схемы ХТ включали препараты платины и группу таксанов, при аденокарциноме – пеметрексед. Предписанная доза облучения составила 66 или 74 Гр. Уровень сТнТ определяли за 2 мес. до начала лечения, 2-3 раза во время лечения и через 4-12 нед. после. Нежелательные явления, определенные согласно СТСАЕ 5.0: аритмии, ОКС, перикардит, кардиомиопатия, дисфункция ЛЖ, остановка сердца, СН.</p>	<p>Нежелательные явления зарегистрированы у 57 пациентов (25%). Были выделены две группы пациентов, которые имели высокий риск развития неблагоприятных сердечных событий (≥ 3 ст): имеющие исходный уровень сТнТ >10 нг/л (HR = 4.06, p=0,005) и с увеличением сТнТ >5 нг/л во время лечения. (HR=3.57, p=0,009)</p>
<p>Alexandra Maria Ruger, MPH, Andreas Schneeweiss, MD, PhD, Sabine Seiler, MD, Hans Tesch, 2020 [4]</p>	<p>n=853 с диагнозом РМЖ. Лечение: неоадъювантная ХТ по схеме iddEPС (n=424) или РМ(Сb) (n=429), дополнительно пациенты с гиперэкспрессией HER2/neu получали трастузумаб и пертузумаб. Образцы сыворотки у всех исследованы на исходном этапе, у 812 - через 6 недель наблюдения и у 690 - исходный уровень, через 6 недель и в конце терапии. ЭхоКГ, ЭКГ, ЧСС и АД оценивали исходно, через 6 недель после начала лечения и в конце терапии.</p>	<p>По результатам ЭхоКГ выделили 3 группы: I - со снижением ФВЛЖ $\geq 10\%$ от исходного (n=119); II - со снижением ФВЛЖ $\geq 10\%$ до уровня <50% (n=15); III - без признаков Кт (n=734). После ХТ в I группе уровень сТн повысился с 3.4+-1.4 нг/л до 6.42+-4.23 нг/л; Во II группе - с 3.47+-1.23 нг/л до 7.17+-4.88 нг/л. Авторы не предоставили точные данные об уровне сТн в III группе. Не установлена статистически значимая разница (p=0.76) между уровнями сТн в группах с выявленной Кт и без неё.</p>
<p>Maryam Esmailzadeh, MD; Camila M. Urzua Fresno, MD; Emily Somerset, 2022 [6]</p>	<p>n=136 с диагнозом РМЖ. Проведенная ХТ включала антрациклины и трастузумаб. Визуализацию (МРТ, ЭхоКГ) и изменение уровня сТнI проводили исходно, после курса антрациклинов, каждые 3 месяца во время терапии трастузумабом и после приема трастузумаба. ВГН сТнI >26 пг/мл.</p>	<p>Уровень сТнI превысил ВГН у 14 пациенток (10%). На основе соответствия МРТ-критериям Кт пациентки были разделены на 2 группы: с выявленной Кт (N=36, 27%) и без неё. Статистически значимые различия между уровнем сТнI в двух группах не установлены. (p = 0,52)</p>

Выводы. Данные обзора указывают на ряд расхождений в итоговой оценке лабораторного определения уровня сердечных тропонинов для выявления химиоиндуцированной кардиотоксичности и являются предпосылкой к проведению мультицентровых исследований, спланированных с учетом всех статистических вопросов.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт. - Москва. - 2022 . - URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: - 25.09.2023). - Текст : электронный.
2. Виценя, М. В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. / М. В. Виценя, Ф. Т. Агеев, М. Ю. Гиляров, А. Г. Овчинников, Р. В. Орлова Р. В., М. Г. Полтавская. - DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41 - Текст : электронный // . Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO. - 2021. - Т. 11 №3s2. - С. 78-98. - URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/893> (дата обращения: 25.09.2023).
3. Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш. [и др.]. Высокочувствительный тропонин I как предиктор дисфункции левого желудочка при применении кардиотоксичных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы у больных с преимущественно низким и промежуточным риском кардиотоксичности. / Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш. [и др.]. - DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5210. - Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т. 27 № 11. - С. 7-13. - URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49858386_71352822.pdf (дата обращения: 25.09.23).
4. Alexander R L., Teresa L.-F., Liam S. C. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). / Alexander R. L., Teresa L.-F., Liam S. C. et al. - DOI 10.1093/eurheartj/ehac244 // European Heart Journal. - 2022. - Vol. 43 (41). - P. 4229–4361. - URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995> (date of the application: 25.09.2023).
5. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. - DOI 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC. // Circulation. - 2004. - Vol. 109(22) - P. 2749-2754. - URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id (date of the application: 25.09.2023).
6. Esmaeilzadeh M, Urzua Fresno CM, Somerset E et al. A Combined Echocardiography Approach for the Diagnosis of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Women With Early-Stage Breast Cancer / Esmaeilzadeh M, Urzua Fresno CM, Somerset E et al. - DOI 10.1001/jamacardio.2021.5881. // JAMA Cardiol. - 2021. - Vol. 7(3). - P. 330-340. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2788571> (date of the application: 25.09.2023).

7. Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, et al. Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients With Breast Cancer: Data From the GeparOcto-GBG 84 Trial. / Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, et al. - DOI: 10.1161/JAHA.120.018143 // J Am Heart Assoc. - 2020. - Vol. 9(23) - URL: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.018143?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org (date of the application: 25.09.2023).
8. Stoltzfus K. C., Zhang Y., Sturgeon K. et al. Fatal heart disease among cancer patients / Stoltzfus, K.C., Zhang, Y., Sturgeon, K. et al. - DOI 10.1038/s41467-020-15639-5 // Nat Commun. - 2020. - Vol. 11. - URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15639-5> (date of the application: 25.09.2023).
9. Xu T, Meng QH, Gilchrist SC, et al. Assessment of Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Chemoradiotherapy-Induced Cardiotoxicity in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Secondary Analysis of a Prospective Randomized Trial / Ting Xu, Qing H. Meng et al. - DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.035 // International journal of radiation oncology, biology, physics. - 2021. - Vol. 111(4). - P. 907–916. - URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)00905-6/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)00905-6/fulltext) (date of the application: 25.09.2023).

УДК 616.281-008.55-092

Измestьев С.В., Маниковская Т.М., Горбань А.И., Филиппова К.В.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В данном обзоре рассматриваются патогенетические особенности болезни Меньера - хронического заболевания внутреннего уха, проявляющегося головокружением, шумом и прогрессирующей тугоухостью. Обсуждаются возможные механизмы развития заболевания, такие как нарушения эндолимфы, генетические факторы, иммунные реакции, изменения водно-солевого баланса. Отмечается, что несмотря на многочисленные исследования, до конца не ясен патогенез болезни Меньера. Дальнейшее изучение механизмов развития заболевания необходимо для создания эффективных методов терапии.

Ключевые слова: болезнь Меньера, патогенез, эндолимфатический гидропс, головокружение, тугоухость, иммунитет, генетика.

Izmestyev S.V., Manikovskaya T.M., Gorban A.I., Filippova K.V.

PATHOGENETIC FEATURES OF MENIERE'S DISEASE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. This review examines the pathogenetic features of Meniere's disease - a chronic disease of the inner ear, manifested by dizziness, noise and progressive hearing loss. Possible mechanisms of the disease development are discussed, such as endolymph circulation disorders, genetic factors, immune reactions, changes in the water-salt balance. It is noted that despite numerous studies, the pathogenesis of Meniere's disease is not completely clear. Further study of the mechanisms of disease development is necessary to create effective therapies.

Key words: Meniere's disease, pathogenesis, endolymphatic hydrops, dizziness, hearing loss, immunity, genetics.

В сфере медицинской науки и клинической практики болезнь Меньера остается одним из наиболее загадочных и сложных невроотологических расстройств. Болезнь Меньера (далее БМ) представляет собой хроническое заболевание внутреннего уха, характеризующееся различными симптомами, включая приступы системного головокружения, шум в ушах, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость [1]. Несмотря на многолетнее изучение, до конца не ясна этиология и патогенез болезни Меньера. Отсутствуют эффективные методы патогенетической терапии. Лечение в основном симптоматическое и направлено на купирование приступов головокружения. Учитывая широкую распространенность болезни Меньера, социальную значимость проблемы, а также отсутствие этиотропных методов лечения, изучение патогенетических механизмов развития заболевания представляется чрезвычайно важным и актуальным. Это позволит в перспективе разработать эффективные методы профилактики и терапии болезни Меньера.

Целью данного обзора является анализ современных представлений о патогенезе болезни Меньера, рассмотрение основных теорий развития заболевания и возможных механизмов, лежащих в основе патологического процесса.

Материалы и методы: в обзор были включены 16 источников, представляющих современные данные о патогенезе болезни Меньера. Использовались оригинальные статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, а также обзоры литературы по теме. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, eLibrary. Отбирались статьи, опубликованные в период с 2000 по 2022 год.

Результаты и их обсуждение. Патогенез БМ до конца не ясен, однако наиболее распространенной теорией является формирование гидропса эндолимфатического пространства в результате нарушения баланса продукции и реабсорбции эндолимфы [2]. Это подтверждается данными гистологических исследований и визуализацией гидропса с помощью магнитно-резонансной томографии [12].

Гидропс эндолимфатического пространства был впервые описан в 1938 году Холпайком и Кэрнсом [7]. Они обнаружили расширение мешочка и водопровода улитки при вскрытии височной кости пациента с БМ. Повышение давления эндолимфы приводит к нарушению функции рецепторов слухового и вестибулярного анализаторов. Предполагается, что микроразрывы в области мембраны Рейсснера способствуют попаданию токсичной

эндолимфы в перилимфу [3].

При прогрессировании заболевания происходит необратимое повреждение рецепторных клеток и нервных волокон вследствие токсического действия эндолимфы, что обуславливает развитие стойкой сенсоневральной тугоухости.

Ряд исследователей считают, что в основе БМ лежит нарушение продольного тока эндолимфы. Ямане и др. [11] выявили блокаду соединительного протока у 23% пациентов с БМ. Другой причиной, по мнению Рауча С., может быть обструкция на уровне эндолимфатического протока или мешка [15].

По данным исследований, проведенных японскими исследователями (2013-2014), у пациентов с болезнью Меньера наблюдается повышенное давление эндолимфы в преддверии и полукружных каналах. Это приводит к перилимфатическому отеку структур лабиринта и нарушению их функции [11; 13].

Также в патогенезе БМ рассматривается роль нарушений водно-солевого баланса. Предполагается, что избыточное потребление соли приводит к задержке жидкости, отеку эндолимфатического пространства [8].

Ряд исследований указывает на вовлечение в патогенез БМ аутоиммунных механизмов. Так, Мерчант и др. [10] обнаружили более высокую распространенность аутоиммунных заболеваний среди пациентов с БМ. Аутоиммунные процессы, как выявлено в исследованиях, влияют на проницаемость мембран ушного лабиринта [5].

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в развитии заболевания. Выявлены мутации в генах аквапоринов, калиевых каналов, Na/K-AT [9]. Ряд работ посвящен роли вазопрессина и аквапоринов в поддержании гомеостаза эндолимфы. Савада и др. [14] показали повышение уровня вазопрессина и экспрессии вазопрессинового рецептора V2 при БМ.

Немаловажное значение имеет окислительный стресс, приводящий к повреждению клеток и гибели нейронов при БМ [4].

Также в последние годы активно развиваются методы визуализации гидропса с помощью МРТ с контрастированием гадолинием. Это позволяет оценить состояние эндолимфатического перилимфатического пространств при БМ [6; 12].

В результате анализа литературных данных были сделаны следующие основные **выводы**.

1. Ведущая роль в патогенезе болезни Меньера отводится нарушению циркуляции и гомеостаза эндолимфы, что подтверждается визуализацией эндолимфатического гидропса.
2. Обсуждается значение обструкции протоков и нарушения продольного тока эндолимфы.
3. Показана роль генетических факторов, в частности мутаций в генах аквапоринов, калиевых каналов.
4. Рассматривается участие аутоиммунных реакций в повреждении лабиринта.
5. Отмечается значение нарушений водно-электролитного баланса.
6. Важную роль играет окислительный стресс, приводящий к гибели клеток при болезни Меньера.

Заключение. Следует отметить, что болезнь Меньера представляет собой актуальную медико-социальную проблему ввиду широкой распространенности и значительного ухудшения качества жизни пациентов. Несмотря на многолетнее изучение, до конца не ясна этиология и патогенез заболевания. Проведенный анализ литературы показал, что ведущую роль играет нарушение гомеостаза эндолимфы. Обсуждается значение генетических факторов, иммунитета, водно-электролитного баланса. Окислительный стресс также вносит вклад в повреждение клеток лабиринта.

Дальнейшее углубленное изучение молекулярно-клеточных механизмов развития болезни Меньера необходимо для создания эффективных методов патогенетической терапии этого заболевания.

Литература

1. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / В.Т. Пальчун [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2016. - Т.18, №3. - С. 107-116.
2. Гусева А.Л. Слух и равновесие при синдроме Меньера: диагностика, лечение автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015, 48 с.
3. Шукуров Ф.А. Современное состояние проблемы Меньера (обзор литературы) / Ф.А. Шукуров // *Вестник оториноларингологии*. - 2002. - №2. - С. 61-64.
4. Calabrese V. [et al] Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Ménière's disease: role of vitagenes / V. Calabrese [et al] // *Neurochemical Research*. - 2010. - Vol.35, №12. - P. 2208.
5. Gazquez I. [et al] High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Ménière's disease / I. Gazquez [et al] // *PLoS One*. – 2011
6. Gürkov R. [et al] In vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: correlation with audiovestibular function / R. Gürkov [et al] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2011. - Vol.268, №12. - P. 1743-1748.
7. Hallpike C.S., Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome / C.S. Hallpike, H. Cairns // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. - 1938. - Vol.31. - P. 1317-1336.
8. Hussain K. [et al] Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome / K. Hussain [et al] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2018. - №12. - P. 263-268.
9. Lee J.M. [et al] Genetic aspects and clinical characteristics of familial Meniere's disease in a South Korean population / J.M. Lee [et al] // *Laryngoscope*. – 2015. - Vol.125(9). – P. 2175-80. doi: 10.1002/lary.25207. Epub 2015 May 6. PMID: 25946228.
10. Merchant S.N. [et al] Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? / S.N. Merchant [et al] // *Otol Neurotol*. - 2005. - Vol.26, №1. - P. 74-81.
11. Naganawa S., Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance / S. Naganawa, T. Nakashima // *Jpn J Radiol*. -2014. - Vol.32(4). – P. 191-204. doi: 10.1007/11604-014-0290-4. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24500139.
12. Nakashima T. [et al] Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease / T. Nakashima [et al] // *Laryngoscope*. – 2007. - Vol.117. – P. 415-420.

13. Pyykkö I. [et al] Meniere's disease: reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops / I. Pyykkö [et al] // *BMJ Open*. – 2013. - Vol.14;3(2):001555. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001555. PMID: 23418296; PMCID: PMC3586172.
14. Sawada S. [et al] Agudorin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear / S. Sawada [et al] // *Neuroreport*. - 2002. - Vol.13, №8. - P. 1127-1129.
15. Shimizu S. [et al] Blockage of longitudinal flow in Meniere's disease: A human temporal bone study / S. Shimizu [et al] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 2011. - Vol.131, №3. - P. 263-268.
16. Yamane H. [et al] Blockage of reuniting duct in Meniere's disease / H. Yamane [et al] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 2010. - Vol.130, №3. - P. 233-239.

УДК 616.13-04.6:001891.32

Казанский А.А., Иванова О.О., Жарких А.В., Изместьев С.В.

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Многие заболевания имеют атеросклеротические процессы в составе патогенеза, его изучение может оказать существенное влияние на их диагностику и лечение. Рассматривались результаты современных исследований развития атеросклеротического повреждения сосудов в контексте аутоиммунной, воспалительной, инфекционной, клеточно-пролиферативной, метаболической и токсикогенной теорий.

Ключевые слова: причины атеросклероза; интерлейкины; окислительный стресс; микроРНК; SASP клеток.

Kazansky A.A., Ivanova O.O., Zharkikh A.V., Izmestyev S.V.

REVIEW OF MODERN VIEWS ON THEORIES OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Many diseases have atherosclerotic processes as part of their pathogenesis, and studying them can significantly impact their diagnosis and treatment. The results of recent research on the development of vascular atherosclerotic damage were examined in the context of autoimmune, inflammatory, infectious, cell-proliferative, metabolic, and toxicogenetic theories.

Key words: causes of atherosclerosis; interleukins; oxidative stress; microRNAs; cellular senescence-associated secretory phenotype (SASP) cells.

Заболевания, патогенез которых включает атеросклеротическое поражение, являются важной медицинской и социальной проблемой общества. Непосредственно сердечно-

сосудистая патология занимает ведущие места в структуре причин смертности в России и мире. По этой причине исследователями постоянно ведется поиск новых индикаторов нарушения нормальной физиологии сосудистой стенки, формирования атеросклеротических бляшек и их деструкции. Актуальность глубокого понимания вышеуказанных патофизиологических процессов обусловлена необходимостью как раннего выявления формирующихся условий для поражения сосудов, так и стабилизации уже сформировавшейся бляшки. Это может помочь, как улучшить качество, так и сохранить жизни многим пациентам.

Цель обзора. Проанализировать содержание актуальных научных статей о теориях развития атеросклероза и заинтересовать исследователей во всестороннем изучении данного процесса.

Материалы и методы. Стратегия поиска источников: использование материалов PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, заданные ключевые слова – «причины атеросклероза»; «интерлейкины»; «окислительный стресс»; «микроРНК»; «SASP клеток»; период публикации – 2019 – 2023 гг. Критерии включения: исследования механизмов развития атеросклерозанарусскомианглийскомязыках, индикаторы развития атеросклеротического поражения, возможности их выявления и коррекции. В обзор вошли материалы 13-ти научных исследований, соответствующих заданным параметрам.

Полученные результаты. Ряд новых исследований подтверждает аутоиммунную теорию атеросклероза. Исследователи Удмуртского государственного университета изучали липидный метаболизм при экспериментально вызванном аутоиммунном атеросклерозе у лабораторных животных, иммунизированных нативными человеческими липопротеинами высокой плотности (нчЛПВП), получивших инъекцию неполного адьюванта Фрейнда (НАФ), и интактных животных. Также определялся уровень продукции воспалительных и атерогенных цитокинов ФНО α и PDGF-BB клетками периаортальной жировой ткани.

Были выявлены одинаковые изменения липидного профиля плазмы крови и мононуклеаров у животных, иммунизированных нчЛПВП/НАФ и у получивших НАФ. Атеросклеротические изменения в стенке аорты наблюдались только у животных, подвергшихся иммунизации нчЛПВП/НАФ. Продукция ФНО α и PDGF-BB клетками околоаортальной жировой ткани кроликов, иммунизированных нчЛПВП/НАФ и у которых развился атеросклероз, и интактных кроликов не имела отличий. Исследователями, не были найдены доказательства, что для развития атеросклеротических повреждений аорты, вызванных иммунной реакцией к ЛПВП, необходимы изменения в липидном обмене. [1]

В другом исследовании, смоделировано аутоиммунное поражение посредством специфического воздействия тканевого гомоантигена. Установлено, повышение концентрации общего белка и сдвиги белковых фракции (β , α) являющиеся косвенным подтверждением образования антител против сосудистой стенки. [2]

Отдельное внимание заслуживает гомоцистеиновая теория патогенеза атеросклероза, согласно которой данная аминокислота и его метаболиты являются важными триггерами окислительного повреждения эндотелиоцитов с запуском атерогенеза. Кроме того, доказан и хорошо известен прокоагулянтный эффект гипергомоцистеинемии. [7]

За последние годы накоплено много данных в пользу инфекционно-воспалительной теории. Инфекционные агенты оказывают прямое деструктивное действие на сосудистую стенку, повреждая клетки и индуцируя воспалительную реакцию в эндотелии и гладкомышечных миоцитах. Также они запускают механизмы системного воспаления.

Эпидемиологическая взаимосвязь с атеросклеротическим поражением выявлена для таких микроорганизмов как *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, вирусы гриппа А и гепатита С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и другие.

Патологическое действие высокой концентрации окисленных ЛПНП или гипергликемии индуцирует возникновение активных форм кислорода, хемоаттрактантных цитокинов и активирует молекулы адгезии, ответственные за проникновение и перемещение воспалительных клеток в под интиму сосудистой стенки. Патогенные микроорганизмы также запускают процесс появления адгезивных молекул на эндотелиоцитах, приводят к увеличению синтеза хемоаттрактантов.

Инфекционные агенты вызывают системное воспаление, запуская выброс цитокинов и активируя механизмы иммунной системы, как врожденные, так и адаптивные. Среди них можно выделить, интерферон α , продукция которого сопровождает вирусные инфекции, и является, по современному мнению, мощным атерогенным фактором. [3, 4]

В контексте иммунологического и воспалительного повреждения сосудов перспективными выглядят исследования МикроРНК. Известно, что в том числе посредством МикроРНК управляется экспрессия генов. Выявлено что ряд микроРНК (miR-126, miR-31, miR-17, miR-155, miR-221/222, miR-181b, miR-146a и miR-92a) регулируют экспрессию провоспалительных пептидов, участвующих в клеточной адгезии. Среди них E- и P-селектин, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), разнообразные хемокины и цитокины. Нарушения в функции микроРНК приводят к сбоям процессов размножения эндотелиоцитов. Установлена взаимосвязь между трансформацией экспрессии микроРНК и нарушением дифференцировки, процессами старения этих клеток. Патологические МикроРНК вызывают активацию макрофагов, запуская воспалительные механизмы. [5]

В настоящее время активно изучаются механизмы клеточного старения эндотелиальных и гладкомышечных клеток, формирования так называемого «секреторного фенотипа, связанного со старением» (senescence-associated secretory phenotype, SASP). Сенесцентные клетки способны синтезировать факторы воспаления (IL1, IL6, IL8, IL15, MCP-1, TNF) и молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-1, PAI-1). Сенесцентные гладкомышечные миоциты продуцируют MMP9 и синтезируют меньше коллагена, что нарушает ремоделирование сосудов и дестабилизирует бляшку, продуцируют остеопротегерин (OPG), являющийся одним из ключевых факторов SASP и риска развития ССЗ, который может способствовать кальцификации бляшек. SASP гладкомышечных миоцитов сосудов отличается высоким уровнем синтеза разнообразных провоспалительных факторов и хемокинов, которые регулируются аутокринным повышением продукции IL1 α . Это вызывает агрегацию моноцитов и лимфоцитов.

Таким образом, высокий уровень сенесцентных эндотелиоцитов и гладкомышечных миоцитов может приводить к хроническому воспалению, вызывающему атеросклероз. В

свою очередь, таргетное воздействие на молекулы SASP представляется перспективным направлением профилактики и фармакотерапии атеросклероза. [6]

Было установлено, что воспаленные миоциты в сосудистой стенке утрачивают восприимчивость к ингибиторам пролиферации, приобретают склонность к неконтролируемому росту и способны производить клеточный маркер CD47, подавляя агрессию иммунных клеток. Такие миоциты также способны к выбросу воспалительных цитокинов. Исследователи изучили образцы бляшек у пациентов с ишемической болезнью сердца и пришли к выводу, что человеческие бляшки содержат в себе значительное количество клональных гладкомышечных клеток артерий, которые быстро пролиферируют, уклоняются от иммунологического цитолиза и производят большое количество провоспалительных факторов. Нерегулируемая клональная экспансия клеток в атеросклеротических бляшках аналогична плохо регулируемому росту клеток в раковых или предраковых тканях.

Эти данные открывают новые возможности в терапии атеросклероза, поскольку блокирование сигнала CD47 заставляет иммунную систему атаковать раковые клетки, и может привести к уменьшению размера бляшек. [8]

Ведущее значение дислипидемии в патогенезе атеросклероза не подлежит сомнению. Однако, последние исследования подчеркивают значимость разносторонних нарушений метаболизма. Гипергликемия является важным механизмом в развитии атеросклероза. Гликированные протеины повышают проницаемость эндотелия в дебюте формирования бляшек и подавляют обратный захват холестерина, повышают выброс цитокинов, увеличивая воспаление в бляшке, а повышенная внутриклеточная концентрация глюкозы вызывает перепроизводство активных форм кислорода.

Склонность к атеросклерозу пациентов, страдающих сахарным диабетом, объясняется нарушением метаболизма липидов при дефиците инсулина. Однако, непосредственное гликирование эритроцитов задействовано во всех стадиях атеросклероза, нарушая эндотелий и дестабилизируя бляшки. Высокий уровень глюкозы интенсифицирует фиброзную деструкцию, пролиферацию миоцитов. В исследовании ACCELERATION выявлено, что увеличение гликированного гемоглобина на 1% повышает риск инфаркта миокарда на 14%, а микрососудистых осложнений на 37%. Таким образом, высокий уровень глюкозы у пациентов с диабетом остается независимым фактором поражения сердечно-сосудистой системы [9, 10, 11, 12, 13]

Исследования последних лет конкретизируют роль как эндогенных, так и экзогенных предикторов атеросклероза. Так многие исследования свидетельствуют о роли загрязнения вдыхаемого воздуха взвешенными частицами в развитие процессов атерогенеза.

Основные звенья атерогенного токсического воздействия представлены, окислительным стрессом и воспалением, эндотелиальной дисфункцией, дизметаболизмом, функцией вегетативной системы и нарушением гемостаза. Формирование воспаления после ингаляции аэрополлютантов опосредовано продукцией активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются в лёгких и попадают в стенку сосуда, вызывая системное воспаление.

В исследовании воздействия мелкодисперстных частиц с токсикогенной природой, при участии 8867 человек, показана связь данного воздействия с тяжестью атеросклероза.

Путём сопоставления моделей линейной регрессии при анализе ассоциаций воздействия мелкодисперстных токсикогенов с поправкой на факторы риска ИБС доказано, что загрязнители связаны с увеличением кальция в коронарных артериях по данным томографии (как ключевого показателя атеросклероза) на 27,2% [14]

Выводы. Экспериментально не обнаружено доказательств, что для развития атеросклеротических процессов в аорте, опосредованных иммунной реакцией к ЛПВП, требуется состояние дислипидемии. Выявление и лечение хронических инфекционных процессов, вызываемых *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, вирусами гриппа А, гепатита С и др., может служить и профилактикой атеросклероза. В диагностике атеросклероза могут представлять ценность методы определения активности ряда микроРНК (miR-126, miR-31, miR-17, miR-155, miR-221/222, miR-181b, miR-146a и miR-92a). Перспективным может быть поиск методов определения количества сенесцентных эндотелиоцитов и миоцитов в сосудах. Таргетное воздействие на молекулы SASP и клеточный маркер CD47 может открывать новые возможности терапии атеросклероза. Помимо эндогенных процессов, развитию атеросклероза способствуют и факторы внешней среды, также требующие контроля и коррекции.

Литература

1. Белково-липидный профиль крови при аутоиммунных состояниях в эксперименте / И.Б. Бекташев, Н.Х. Яминова, М.Ю. Валиева [и др.] // Теория и практика современной науки. – 2020. – Т.65, №11. – С. 25-29.
2. Гареев И.Ф. Механизмы регуляции микроРНК при атеросклерозе / И.Ф.Гареев, О.А. Бейлерли, А.Б. Алышов / Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т.12, №1. – С. 11–20.
3. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов [и др.] // Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. –Т.38, №1. - С. 7–42.
4. Лилли Л.С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Л.С. Лилли. - Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2016. - С. 182–218. ISBN 978–5-9963–0726–5.
5. Липидный метаболизм при экспериментальном аутоиммунном атеросклерозе / И.В. Меньшиков, А.К.А. Зерджави, Л.В. Бедулева [и др.] // Иммунология. - 2022. – Т.43, №5. – С. 593–605.
6. Связь сахарного диабета и атеросклероза: роль метаболизма липидов и глюкозы и хронического воспаления / А.В. Поздняк, А.В. Гречко, Р. Poggio [и др.] // Международная научная конференция. – 2020. – Т.21, №5. – С. 18 – 35.
7. Цыбиков Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т.127, №5. – С. 471-482.
8. SASP эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов: роль в патогенезе и терапии атеросклероза / Д.В. Савицкий, Н.С. Линькова, Е.О. Кожевникова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2022. - Т.20, №4. – С. 9–15.

9. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China / M. Wang, Z.H. Hou, H. Xu [et al.] // JAMA Network Open. - 2019. – Vol.2, Is.6. – P. 196553.
10. Menon V. Impact of baseline glycemic control on residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus and high risk vascular disease treated with statin therapy / V. Menon, A.J. Kumar // Am. Heart Assoc. - 2020. - Vol.9, №1. Article ID e014328.
11. Poznyak A. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation / A. Poznyak // Int.J. Mol. Sci. - 2020. - T.21, №5. - P. 1835.
12. Wan Z. NLRP3 inflammasome promotes diabetes-induced endothelial inflammation and atherosclerosis / Z. Wan, Y. Fan Y [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. Obes. - 2019. -Vol.12. - P. 1931–1942.
13. Wolf D. Immunity and inflammation in atherosclerosis / D.Wolf, K. Ley // Circ. Res. -2019. - №124. – P. 315–327.
14. Ying Wang. Clonally expanding smooth muscle cells promote atherosclerosis by escaping efferocytosis and activating the complement cascade / Wang Ying, Vivek Nanda, Nicholas J. Leeper [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2020. -Vol.117. - P. 15818–15826.

УДК: 616.379 – 008.64

Клейманова А.А., Лимонова В.Д., Тугаринова Д.А.

Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Просяник В.И.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA-ДИАБЕТА
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Рассмотрены основные патофизиологические особенности LADA-диабета, определена роль аутоантител глутаматдекарбоксилазе (GAD), эндогенного инсулина, тирозин-фосфатазы (IA-2), которые позволили еще более четко дифференцировать типы сахарного диабета, а именно медленно прогрессирующий сахарный диабет LADA.

Ключевые слова: LADA, сахарный диабет, функция В-клеток, АТ GAD, эндогенный инсулин

Kleimanova A.A., Limonova V.D., Tugarinova D.A.

Serebryakova O.V., Serkin D.M., Prosyaniuk V.I.

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF LADA DIABETES
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The main pathophysiological features of LADA diabetes are considered, the role of autoantibodies glutamate decarboxylase autoantibodies to glutamate decarboxylase (GAD), endogenous insulin, tyrosine phosphatase (IA-2), which made it possible to even more clearly differentiate the types of diabetes mellitus, namely slowly progressing LADA diabetes mellitus.

Keywords: LADA, diabetes mellitus, B-cell function, AT GAD, endogenous insulin

Введение. В настоящее время проблема сахарного диабета приобретает все большее медико-социальное значение. За последние 10 лет распространенность СД значительно возросла в большинстве развитых и развивающихся странах. Сахарный диабет является наиболее частым хроническим эндокринным заболеванием, которым страдают миллионы людей по всему миру. Согласно прогнозу Международной Диабетической Федерации, число больных СД к 2025 году должно достигнуть 333 миллионов. На сегодняшний день большому вопросу подвергается классическое разделение СД на типы. В типичных клинических случаях разделение не вызывает особых трудностей. Однако очень часто возникают вопросы о типе СД при развитии заболевания в особых возрастных группах, с не типичной клинической картиной. Уже в 1993-1996 годах были оценены островковые аутоантитела, С-пептид и генотипы HLA-DQ у 345 пациентов с сахарным диабетом всех возрастов, получавших инсулин. Благодаря данным исследованиям была выведена особая форма патологии - LADA (latent autoimmune diabetes in adults). LADA-диабет – это заболевание, которое патогенетически обусловлено аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности. Остается неясным, чем же отличается LADA-диабет от СД 1 типа?

Цель исследования. Анализ и систематизация данных современной литературы, изучающие патофизиологические особенности LADA-диабета.

Методы: Проанализированы зарубежные и отечественные статьи, опубликованные в период с 2016 по 2023 гг., с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY, Cyberleninca.

Полученные результаты. Деление сахарного диабета на подтипы может быть не таким простым. Открытие и возможность использовать в диагностике определение аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), изменили картину. LADA также называют медленно прогрессирующим СД1, так как заболевание развивается медленнее типичного СД1 и приходит к инсулиновой зависимости значительно позднее.

Различия между СД1 и СД2 не всегда могут быть видны на поверхности. Однако Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) даны четкие клинические критерии этих типов диабета. Несмотря на это большая пропорция (до 30%) больных остается неклассифицированной в дебюте заболевания [1,8].

Антигенами антител к островковым клеткам является обширная группа мембранно-ассоциированных и цитоплазматических белков островковых клеток, причем ряд антигенов является общим для эндокринной и нервной ткани [1]. Среди семейства антител к островковым клеткам хорошо изучены несколько основных антигенов, таких как глутаматдекарбоксилаза (GAD), эндогенный инсулин, тирозин-фосфатаза (IA-2) и около 20 минорных антигенов. Фермент глутаматдекарбоксилаза (ГДК, GAD) массой 65 кДа является основной мишенью аутоантител у больных сахарным диабетом 1-го типа и латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), кроме того, аутоантитела против GAD часто выявляют при диабете беременных. Антитела к тирозинфосфатазе (IA-2) являются маркером сахарного диабета 1-го типа, их присутствие выявляют у 50-70% пациентов (детей и подростков) в дебюте заболевания. Как и частота выявления других серологических маркеров сахарного диабета, их встречаемость падает после дебюта заболевания. Антитела к тирозинфосфатазе встречаются преимущественно у детей

старше 10 лет и подростков, в то время как антитела к инсулину выявляют исключительно у детей моложе 10 лет. В связи с этим совместное выявление антител к GAD и антител к эндогенному инсулину рекомендуют при обследовании детей 5-10 летнего возраста с подозрением на сахарный диабет, в то время как для пациентов в возрасте старше 10 лет рекомендуется сочетать выявление антител к GAD и антител к IA-2 [3,7].

Аутоиммунность в виде циркулирующих аутоантител к разным структурам β -клетки была выявлена в качестве ключевого механизма в развитии СД1 в 1970 г. Через несколько лет были опубликованы первые данные о выявлении у больных СД2 аутоантител к β -клетке. При этом отмечалась тесная взаимосвязь с наличием других эндокринопатий и неэффективным лечением оральными сахароснижающими препаратами. ВОЗ назвала LADA медленно прогрессирующим СД 1 типа [3].

Клиническими критериями диагностики LADA являются следующие: взрослый возраст начала СД (более 30 лет), наличие по крайней мере одного из следующих антител – GADA, ICA, IAA, IA-2, которые отличают LADA от СД2; отсутствие инсулинозависимости в начале (в течение первых 6 месяцев) манифестации диабета, которая отличает LADA от СД1 [4,7].

Для клинической картины LADA характерны следующие признаки: частота кетоацидоза неизвестна (по-видимому очень низка); секреция инсулина – занимает промежуточное положение между СД1 и СД2; поздние осложнения – диабетическая ретинопатия и диабетическая нейропатия – встречаются так же часто, как при СД2 в дебюте заболевания; через 10 лет их частота не отличается от СД1; гликемический контроль сходен с СД2 [2,6]

Основными диагностическими критериями являются: присутствие аутоантител к глютаматдекарбоксилазе (GAD), эндогенного инсулина, тирозин-фосфатазы (IA-2), и/или другим антигенам β -клетки; низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида; присутствие HLA аллелей высокого риска СД1; сочетания диабета LADA с другими аутоиммунными заболеваниями [5].

Хронический аутоиммунный тиреоидит диагностируется у 4% больных с СД1 и у 25% больных с LADA. Целиакия (аутоиммунное поражение слизистой тонкого кишечника, выражающееся в непереносимости злаковых и наличием аутоантител к белку глиадину), выявляется у 10% пациентов с СД1 и у 19% с LADA. Высказывается предположение, что эта форма диабета может быть частью аутоиммунного эндокринного синдрома [6].

Заключение. Таким образом, современные методы исследования позволили приблизиться к пониманию, что на сегодня выделены два основных фенотипа аутоиммунного СД – классический СД1 с преимущественно ранней манифестацией и высокой степенью аутоиммунной активности и LADA, характерный для лиц старше 30-35 лет с компонентами метаболического синдрома [7]. Между ними много общих генетических и иммунологических звеньев, однако, несмотря на имеющиеся сведения о LADA, до сих пор не установлена точная причина различий в принципиально важном моменте – скорости деструкции β -клеток, решение которой представляет научный и практический интерес [8].

Литература

1. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш., Рюткина Л.А. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(1S):42-114. – URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12507> (дата обращения: 25.09.2023г)
2. Дедов И. И. и др. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 70. – №. 2. – С. 132-138. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nozologicheskaya-geterogennost-molekulyarnaya-genetika-i-immunologiya-autoimmunnogo-saharnogo-diabeta> (дата обращения: 06.11.2023г)
3. Тронько Н. Д., Зак К. П. Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного диабета 1-го и 2-го типа у человека //Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15. – №. 6. – С. 422-434. – URL: <http://ir.nuozu.edu.ua:8080/handle/lib/> (дата обращения: 29.30.2023г)
4. Овсянникова А. К., Галенок Р. Б., Рымар О. Д. Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста //Доктор. Ру. – 2023. – Т. 22. – №. 4. – С. 24-28. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printsiipy-differentsialnoy-diagnostiki-tipov-saharnogo-diabeta-u-lits-molodogo-vozrasta> (дата обращения: 03.10.2023г)
5. Рагимов М. Р. и др. Клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего пациента //Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №. 1. – С. 73-76. – URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view> (дата обращения: 19.10.2023г)
6. Шабельникова О. Ю., Бондарь И. А. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа //Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – №. 1. – С. 96-103. – URL: <https://sibmed.elpub.ru/jour/article/view/> (дата обращения: 25.09.2023г)
7. Туриев Г.С. Иммуногенетические маркеры инсулинозависимости у больных сахарным диабетом взрослых // Медицинский альманах. – 2011. – №5. – С.151-155. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogeneticheskie-markery-insulinozavisimosti-u-bolnyh-saharnym-diabetom-vzroslyh> (дата обращения: 24.10.2023г)
8. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) // Сахарный диабет. – 2019. – №1. – С.29-33. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogeneticheskie-aspekty-medlenno-progressiruyuschego-autoimmunnogo-diabeta-u-vzroslyh-lada> (дата обращения: 20.09.2023г)
9. Appel S.J., Wadas T.M., Rosenthal R.S., et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): An often misdiagnosed type of diabetes mellitus // J Am Acad Nurse Pract. – 2009. – Vol. 21. №3. – P.156-159. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302691> (date of the application: 07.11.23г)

10. Lundgren V.M., Isomaa B., Lyssenko V., et al. and the Botnia Study Group. GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. №2. – P.416- 422. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864397> (date of the application: 30.10.23г)

УДК: 616.12 – 001.3 – 008.615 – 092.9

Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Золотов А.Н., Кононов А.В.

**BECLIN-1 – МАРКЕР АУТОФАГИИ КАРДИОМИОЦИТОВ В
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА
СЕРДЦА**

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Резюме. Изучалась экспрессия маркера Beclin-1 в миокарде крыс с различной стрессоустойчивостью после экспериментального ушиба сердца. По результатам предварительного ранжирования в контрольную и опытную группы включили животных с низкой и высокой стрессоустойчивостью. В опытной группе после моделирования ушиба сердца из передней стенки миокарда иссекали фрагменты, изготавливали гистологические срезы, проводили реакцию с поликлональными антителами Anti-Beclin-1. Иммуногистохимическое исследование выявило статистически значимое увеличение экспрессии белка Beclin-1 в цитоплазме кардиомиоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной, более выраженный уровень экспрессии белка Beclin-1 наблюдался у травмированных высокоустойчивых к стрессу особей.

Ключевые слова: ушиб сердца; аутофагия; Beclin-1; стрессоустойчивость

Klyuchnikova E.I., Korpacheva O.V., Mozgovoï S.I., Zolotov A.N., Kononov A.V.

**BECLIN-1 – A MARKER OF AUTOPHAGY OF CARDIOMYOCYTES IN THE
POST-TRAUMATIC PERIOD OF EXPERIMENTAL HEART INJURY**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract. The expression of the Beclin-1 marker in the myocardium of rats with different stress resistance after experimental heart injury was studied. The control and experimental groups included animals with low and high stress resistance according to the preliminary ranking results. In the experimental group, the fragments were dissected from the anterior myocardial wall after blunt cardiac injury simulation, histological sections were made, and the reaction with polyclonal antibodies Anti-Beclin-1 was performed. Immunohistochemical study revealed the increased expression of Beclin-1 protein in the cytoplasm of cardiomyocytes in the experimental group compared to the control group, a more significant level of Beclin-1 protein expression was observed in injured highly stress-resistant individuals.

Keywords: blunt cardiac injury; autophagy; Beclin-1; stress resistance

Введение. В патогенезе посттравматического периода ушиба сердца наиболее значимыми факторами выступают энергодефицит и циркуляторная гипоксия [1,2], в совокупности с механическим повреждением приводящие к накоплению в кардиомиоцитах функционально неполноценных органелл, несвернутых белков, лактата, ионов Ca^{2+} , а также к нехватке субстрата для запуска репаративных процессов [13]. На моделях ишемического повреждения миокарда эти факторы описаны как триггеры, способные привести к увеличению активности феномена аутофагии [1]. Кроме того, в патогенезе тупой травмы сердца существенную роль играет стресс-реакция [6]. Исходя из этого, в посттравматическом периоде ушиба сердца могут возникать предпосылки для активации аутофагии как стресс-реакции миокарда, а выраженность ее может различаться в зависимости от уровня стрессоустойчивости организма.

Цель исследования. Оценка экспрессии маркера аутофагии Beclin-1 в миокарде крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 216 беспородных крысах-самцах массой 250-300 г. Для формирования контрольной и опытной групп провели оценку стрессоустойчивости животных с использованием тестов «Открытое поле» и принудительного плавания Порсолта, в каждую из групп включили животных с низкой и высокой стрессоустойчивостью. В опытной группе моделировали ушиб сердца с помощью оригинального устройства [4], через 24 часа сердца крыс извлекали и изготавливали срезы. Фрагменты 5x5 мм иссекали из зон, подверженных наибольшему травматическому воздействию: межжелудочковой перегородки, передних стенок левого и правого желудочков [5]. Образцы для микроскопии изготавливали по общепринятой методике.

Для оценки экспрессии проаутофагического маркера Beclin-1 проводили реакцию с первичными поликлональными кроличьими антителами Anti-Beclin-1 (HUABIO, Китай). Световую микроскопию осуществляли на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss, Германия) при 400-кратном увеличении в 10 полях зрения в каждом препарате. Анализ полученных изображений миокарда проводили с использованием полуколичественного метода. Система подсчета учитывала два параметра: интенсивность окраски по четырехбалльной шкале (0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабая интенсивность, 2 – умеренная интенсивность, 3 – выраженное окрашивание) и площадь окрашивания, выраженную в баллах (0-20% – 1, 20-40% – 2, 40-60% – 3, 60-80% – 4, 80-100% – 5). Конечным результатом являлась сумма баллов интенсивности окрашивания и площади окрашенных кардиомиоцитов для каждого отдельно взятого поля зрения, после чего производили расчет среднего арифметического значения для всех 10 полей зрения и рассчитывали индекс экспрессии для каждого животного.

Результаты. Иммуногистохимическое исследования выявило значительное увеличение ($p=0,0002$) экспрессии проаутофагического маркера Beclin-1 в цитоплазме кардиомиоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной (рисунок 1). В миокарде высокоустойчивых к стрессу травмированных крыс (подгруппа УС-ВУ-24) наблюдался статистически значимо высокий уровень ($p=0,0009$) экспрессии Beclin-1 ($Me=4,3$; $LQ=4,0$; $HQ=4,3$) в сравнении с низкоустойчивыми травмированными животными из подгруппы

УС-НУ-24 (Me=3,6; LQ=3,3; HQ=3,6). Различий между подгруппами контрольной группы выявлено не было (Me=3,0; LQ=3,0; HQ=3,0).

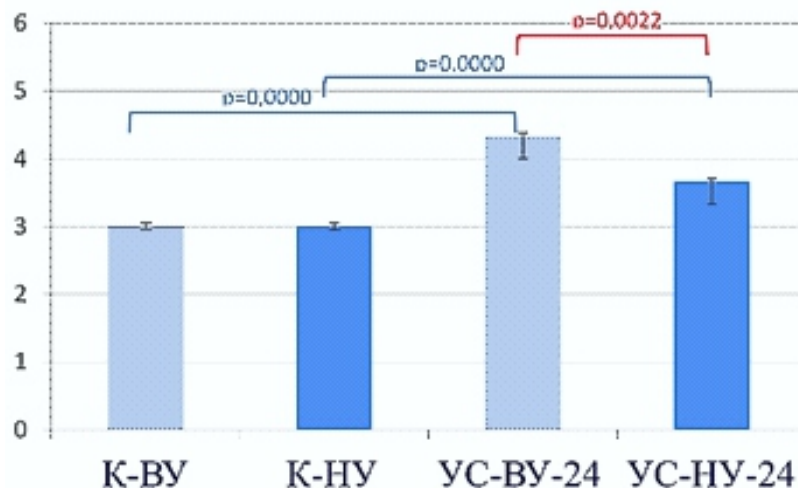


Рис. 1. Экспрессия маркера Veslin-1 в зоне поврежденного миокарда через 24 часа после ушиба сердца. Примечание. К-ВУ – контрольная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; К-НУ – контрольная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью; УС-ВУ-24 – опытная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; УС-НУ-24 – опытная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью.

Качественная оценка экспрессии Veslin-1 показала, что в контрольной группе положительная реакция отсутствовала либо определялась в виде неравномерных вкраплений в цитоплазме кардиомиоцитов коричневого цвета низкой интенсивности. Различия между низко- и высокоустойчивыми к стрессу особями контрольной группы отсутствовали (рисунок 2, а, b). У крыс с высокой стрессоустойчивостью после тупой травмы сердца наблюдалось неравномерное цитоплазматическое окрашивание умеренной или высокой интенсивности диффузного характера (рисунок 2, с). В подгруппе низкоустойчивых к стрессу травмированных крыс отмечались отдельные фокусы кардиомиоцитов с окрашиванием умеренной или низкой интенсивности (рисунок 2, d).

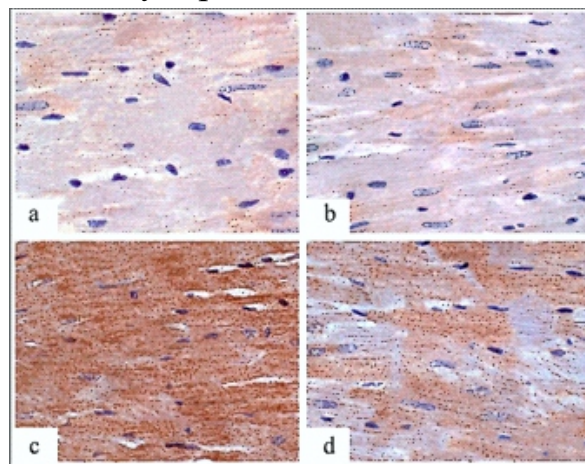


Рис. 2. Экспрессия белка Veslin-1 в кардиомиоцитах левого желудочка крыс. Продольный срез миокарда. Иммуногистохимическое окрашивание, x400. Примечание. а – контрольная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; b – контрольная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью; с – опытная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; d – опытная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью.

Активация аутофагии после тупой травмы сердца связана с повреждением органелл кардиомиоцитов, накоплением АФК и ионов Ca^{2+} , недостаточным синтезом АТФ и, как следствие, нарастающим энергодефицитом [7, 8, 9]. Стресс митохондрий приводит к повышенной продукции АФК и к снижению концентрации АТФ, что напрямую инактивирует комплекс mTOR (рисунок 4). Стресс ЭПР кардиомиоцитов способствует накоплению в нем неправильно свернутых белков, а также высвобождению ионов Ca^{2+} . Оба названных фактора способны запускать процесс аутофагии, оказывая прямое или опосредованно влияние на комплексы mTOR и AMPK [10]. При повреждении лизосом также может происходить утечка ионов Ca^{2+} , а также активация белков семейства галектинов, которые регулируют процессы аутофагии [15]. Однако при значительном их повреждении функционально неполноценные лизосомы тормозят аутофагию на стадии слияния и деградации. Более того, значительное повреждение лизосомальной мембраны может привести к выходу в цитоплазму катепсинов и гибели клетки [14]. Также на выраженность экспрессии Beclin-1 могут влиять различные факторы апоптоза, такие как Bcl-2, каспаза-3, каспаза-8, активация которых происходит вследствие чрезмерного повреждения органелл кардиомиоцитов, накопления в цитоплазме АФК, Ca^{2+} , дефицита АТФ [11, 12].

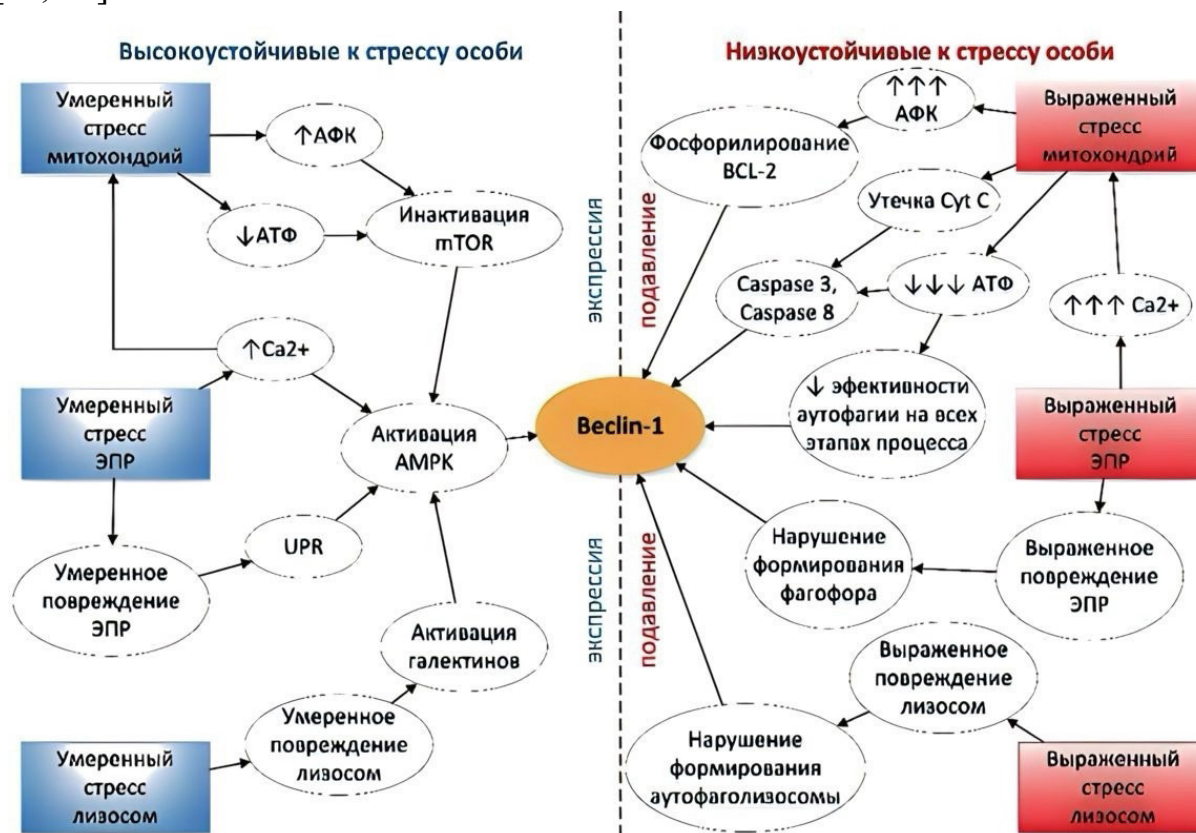


Рис. 3. Факторы, влияющие на экспрессию проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде крыс через 24 часа после ушиба сердца. Примечание. Рисунок авторов статьи. ЭПР – эндоплазматический ретикулум; АФК – активированные формы кислорода; АТФ – аденозинтрифосфат; AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; UPR – реакция развернутых белков; cyt C – цитохром С.

Выводы. В посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца в зонах повреждения миокарда появляются факторы, способные приводить к активации аутофагии, что подтверждается увеличением экспрессии белка Beclin-1. Выраженность аутофагии различается в зависимости от уровня стрессоустойчивости организма: у

высокоустойчивых к стрессу животных наблюдается более высокий уровень экспрессии маркера, что связано с оптимальной реализацией каскада стресс-ассоциированных реакций и меньшей степенью структурного повреждения кардиомиоцитов.

Литература

1. Аутофагия кардиомиоцитов и морфологические изменения миокарда левого желудочка при острой очаговой ишемии / М.Л. Благонравов, А.Ю. Коршунова, М.М. Азова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – №160 (3). – С.398–400. DOI: 10.1007/S10517-016-3180-1. PMID: 26742735.
2. Нерешенные вопросы патогенеза ушиба сердца / А.Б. Приймак, О.В. Корпачева, А.Н. Золотов // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 44 (2). – С.66–72. DOI: 10.34822/2304-9448-2020-2-66-72.
3. Оценка ультраструктурных изменений сократительного аппарата кардиомиоцитов после ушиба сердца / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, Д.А. Кошляк [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – №53 (2). – С.13–15. PMID: 20560503.
4. Патент № 374227 Российская Федерация, МПК G09D9/00 (2000.01). Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель): № 2003133897/20 (036729); заявл. 24.11.2003; опубл. 20.04.2004. Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.В.; заявитель Омская государственная медицинская академия; 3 с.
5. Патент № 2799815 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, G01N 1/30, A61B 5/00. Способ макроскопической паноптической визуализации очагов повреждения и расчета объема поврежденного миокарда при моделировании ушиба сердца (полезная модель): № 2023111413; заявл. 03.05.23; опубл. 12.07.23. Ключникова Е.И., Золотов А.Н., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Храмых Т.П., Ермолаев П.А.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 13 с.
6. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью / А.Б. Приймак, О.В. Корпачева, А.Н. Золотов [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – №50 (4). – С.110–116. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-4-110-116.
7. AMPK: a key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy / R. Saikia, J. Joseph // J Mol Med (Berl). – 2021. – №99 (11). – P.1539–1551. DOI: 10.1007/s00109-021-02125-8. PMID: 34398293.
8. ATM-CHK2-Beclin 1 axis promotes autophagy to maintain ROS homeostasis under oxidative stress / Q.Q. Guo, S.S. Wang, S.S. Zhang [et al.] // EMBO J. – 2020. – №39 (10). – P.103–111. DOI: 10.15252/embj.2019103111. PMID: 32187724.
9. Autophagy: Biology and Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology / Z.-H. Qin (ed.) // Singapore: Springer Singapore. – 2019. – P.727. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4. ISBN: 978-981-15-0601-7.
10. Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury / M. He, Y. Ding, C. Chu [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016. – №113 (40). – P.11324–11329. DOI: 10.1073/pnas.1611282113. PMID: 27638205.

11. Beclin 1 cleavage by caspase-3 inactivates autophagy and promotes apoptosis / Y. Zhu, L. Zhao, L. Liu [et al.] // *Protein Cell.* – 2010. – №5 (1). – P.468–477. DOI: 10.1007/s13238-010-0048-4. PMID: 21203962.
12. Caspase-mediated cleavage of ATG6/Beclin-1 links apoptosis to autophagy in HeLa cells / D.H. Cho, Y.K. Jo, J.J. Hwang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2009. – №274 (1). – P.95–100. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.004. PMID: 18842334.
13. Effects of amifostine against blunt chest trauma-induced cardiac injury in rats / A. Acıpayam., N. Eser, A. Yaylalı [et al.] // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2023. – №29 (3). – P.266–276. DOI: 10.14744/tjtes.2023.84308. PMID: 36880625.
14. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis / A. Ballabio, J.S. Bonifacino // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – №21 (2). – P.101–118. DOI: 10.1038/s41580-019-0185-4. PMID: 31768005.
15. The crosstalk between autophagy and apoptosis was mediated by phosphorylation of Bcl-2 and beclin1 in benzene-induced hematotoxicity / Y. Chen, W. Zhang, X. Guo [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2019. – №10 (10). – P.772. DOI: 10.1038/s41419-019-2004-4. PMID: 31601785.

УДК 616.1:616.155.194–092

Колесникова А.С., Ларева Н.В.

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

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

Резюме. Анемия – наиболее часто встречающаяся в медицинской практике патология системы крови. Нарушения синтеза гемоглобина, усвоения кислорода тканями у больных с анемией способствуют развитию гемических висцеропатий [3]. Известно, что при анемии развивается метаболическая кардиомиопатия, которая проявляется симптомами сердечной недостаточности различной степени выраженности, нарушениями ритма сердца, ремоделированием сердца и сосудов, некробиотическим синдромом у пациентов без первичной патологии сердца. У пациентов, страдающих сердечнососудистыми заболеваниями, анемия приводит к утяжелению течения и прогрессированию основного заболевания.

Ключевые слова: анемия, кардиомиопатия, нарушение ритма, ремоделирование сердца, некробиотический синдром

Kolesnikova A.S., Lareva N.V.

POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF ANEMIC CARDIOMYOPATHY

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Anemia is the most common pathology of the blood system in medical practice. Disturbances in hemoglobin synthesis and oxygen uptake by tissues in patients with anemia contribute to the development of hemic visceropathy [3]. It is known that with anemia, metabolic cardiomyopathy develops, which is manifested by symptoms of heart failure of varying severity, cardiac arrhythmias, remodeling of the heart and blood vessels, and necrobiotic syndrome in patients without primary heart pathology. In patients suffering from cardiovascular diseases, anemia leads to worsening of the course and progression of the underlying disease [8].

Key words: anemia, cardiomyopathy, rhythm disturbance, cardiac remodeling, necrobiotic syndrome

Анемия – это состояние, которое характеризуется пониженным числом эритроцитов или уровнем концентрации гемоглобина в них (ВОЗ). По данным ВОЗ, анемиями страдает около 2 млрд. жителей планеты, причем скрытые анемии достигают 50–60%. [5,3]. Наиболее часто встречаются железодефицитные анемии (ЖДА), реже мегалобластные анемии (В12-и фолиеводефицитные). В зависимости от тяжести анемии и длительности ее развития, наблюдаются синдромы от абсолютно бессимптомного течения до анемической комы. Анемия обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, изученной преимущественно у больных железодефицитной анемией. Метаболическая (анемическая) кардиомиопатия или «анемическое» сердце – это комплекс клинических и структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ЖДА [8]. Клинические проявления анемической кардиомиопатии (кардиалгии, сердцебиение, нарушения ритма сердца и проводимости, симптомы сердечной недостаточности) часто маскируются клинической картиной самой анемии, особенно в начальной стадии заболевания [8]. Механизмы развития анемической кардиомиопатии до конца не изучены, но в доступной литературе описаны функциональные изменения, а также изменения геометрии сердца в условиях анемии и гемической гипоксии. Анемический синдром нередко сопутствует многим хроническим заболеваниям, в том числе, кардиологического профиля, приводя к утяжелению течения и прогрессированию основного заболевания. Особенно актуальна эта проблема в отношении пациентов пожилого возраста, у которых в большинстве случаев имеется по несколько хронических болезней, оказывающих взаимное отягчающее влияние [8].

Цель. Осветить основные патогенетические механизмы развития анемической кардиомиопатии

Материалы и методы исследования. Проведены поиск и анализ источников литературы, отражающих основные патогенетические механизмы развития анемической кардиомиопатии.

Результаты и обсуждения. Патогенетические механизмы развития анемического сердца до конца не изучены [3, 4, 5]. По данным литературы, на фоне хронической гипоксии

(сидеропеническая, тканевая) при ЖДА развиваются системные мембранопатии. Активируется система перекисного окисления липидов (ПОЛ), при этом развивается депрессия антиоксидантной системы [3, 9]. При длительной тяжелой анемии происходит значительная перестройка липидного состава цитоплазматических биомембран, что приводит к их повреждению и преждевременному апоптозу клеточных структур. У пациентов с анемией доказано снижение содержания насыщенных жирных кислот (ЖК) – пальмитиновой, и повышение ненасыщенных ЖК – олеиновой, линолевой и арахидоновой, снижение индекса насыщенности ЖК. Проведенные исследования продемонстрировали внутриклеточный белковый дефицит (снижение липопротеидов в эритроцитах, свободного холестерина, гистидина), а также углеводный энергодефицит (увеличение уровня глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, активация лизосомальных гидролаз – β -галактозидазы, кислой РНК-азы, β -глюкозидазы, коррелирующие с синдромом липидной перекисидации), дисрегуляторные изменения во всех звеньях нейроэндокринной центральной и периферической системы (снижение уровня кортизола, АКТГ, повышение значения ФСГ, сопряженное с ростом ЛГ при снижении уровня прогестерона, пролактина, СТГ в сыворотке крови, свидетельствующие о преобладании эндокринно-метаболического генеза висцеропатий). Межсистемные нарушения формируют синдром регенераторно-пластической недостаточности и дистрофические процессы в миокардиоцитах.

При длительной анемии средне-тяжелой степени у больных возникали функциональные нарушения в сердечной мышце в виде клинико-биоэлектрических нарушений вегетативной дисрегуляции и вегетативной дисфункции [3, 9].

В ответ на гипоксию в организме активируются компенсаторные негемодинамические и гемодинамические механизмы. К негемодинамическим механизмам относится выработка эритропоэтина, усиленный эритропоэз, что способствует усилению способности эритроцитов отдавать кислород. Гемодинамическим механизмом компенсации является увеличение сердечного выброса вследствие снижения постнагрузки, увеличения пренагрузки, реализации положительного инотропного и хронотропного эффектов. Вазодилатация, обусловленная избыточной выработкой оксида азота и развитие коллатерального кровотока способствуют снижению постнагрузки. Возрастает венозный возврат крови к сердцу и наполнение левого желудочка, что ведет к увеличению конечного диастолического объема левого желудочка и повышение ударного объема крови. Повышенная выработка катехоламинов и некатехоламиновых инотропных факторов сопровождается повышением ЧСС, в результате чего увеличивается сократимость ЛЖ, и, следовательно, повышается сердечный выброс. При длительном течении процесса развивается дилатация и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, ремоделирование центральных артерий эластического типа (аорты и коронарных артерий). Кроме того, происходит расширение просвета артерий и компенсаторное нарастание толщины комплекса интима-медиа. Такое ремоделирование магистральных сосудов приводит к повышению систолического давления, а затем к гипертрофии миокарда левого желудочка и аномальной коронарной перфузии. Дилатация левого желудочка и увеличение сократительной функции левых отделов сердца вызывает повышение энергетического потенциала и энергетических затрат дилатированных отделов. На фоне вышеперечисленных изменений повышается потребление миокардом кислорода, при

этом эффективность сократительного потенциала уменьшается [5, 8].

Чепурная А.Н. и соавт. (2016) исследовали 256 больных железодефицитной анемией различной степени тяжести. У всех больных хронической ЖДА выявлено значимое увеличение ударного объема, минутного объема, ударного индекса, систолического индекса, конечного систолического и диастолического объемов, а при тяжелой анемии наблюдалось увеличение конечного систолического и конечного диастолического размеров в сочетании со значимым снижением общего периферического и удельного периферического сопротивления. Толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки и фракция выброса ЛЖ были в пределах контрольных значений [3].

Ряд других исследователей зарегистрировали морфологические признаки изменения миокарда: эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с повышением массы миокарда и реже – концентрическое ремоделирование ЛЖ, утолщение МЖП, ЗСЛЖ, снижение интенсивности функциональных структур, появление признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Также отмечались выраженные дистрофические изменения на ЭКГ с признаками некоронарогенной ишемии в сочетании с нарушением ритма и проводимости и нарастающими симптомами ХСН. Данные изменения позволяют говорить о сформировавшейся вторичной дисметаболической кардиомиопатии (КМП) [6, 8, 9, 10].

Поскольку гемическая гипоксия приводит к диффузной ишемии миокарда с гибелью отдельных кардиомиоцитов, при длительном ее течении формируются различные поражения сердца. Выявление повышения уровня тропонина способно помочь выявлению органического компонента данной патологии и определению путей ее коррекции [6, 10]. В исследование Кузнецова Э.С. и соавт. (2015) включались больные с ЖДА без сопутствующей первичной патологии сердца. Наибольшее количество случаев повышения уровня тропонина крови наблюдалось у больных с крайне тяжелой степенью анемии, реже у больных со средней степенью анемии, и не встречалось у больных с анемией легкой степени. Результаты исследования свидетельствуют о наличии прямой связи между повышением уровня тропонина I в крови и степенью тяжести гемической гипоксии при анемии различной этиологии [10].

Наличие тяжелой анемии может приводить к различным нарушениям работы проводящей системы сердца и, соответственно, различным аритмиям [6, 8]. Анализ ЭКГ у больных с разной степенью тяжести анемии показал, что анемия не имеет патогномичных ЭКГ-признаков [6, 7, 8]. Но при этом на ЭКГ достаточно часто регистрировались различные нарушения ритма и проводимости: синусовая тахикардия, синусовая аритмия, нарушение внутрижелудочковой проводимости, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, зубца T, R, депрессия сегмента ST, двухфазность зубца T, экстрасистолия, мерцательная аритмия, АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса. Наиболее распространенным нарушением являлась синусовая тахикардия. Отмечена тенденция увеличения частоты ЧСС с увеличением степени тяжести анемии.

В ряде исследований показано, что у пациентов с ССЗ в сочетании с анемией регистрируется более низкий уровень общего холестерина, чем у больных без анемии. Ряд авторов утверждают, что тканевая гипоксия и изменение характера кровотока, вызванные снижением уровня гемоглобина, могут играть атерогенную роль. Однако,

в других исследованиях говорится о том, что между ОХ и гемоглобином есть положительная корреляция, и ЖДА является независимым фактором, уменьшающим шансы развития атерогенной дислипидемии [6]. Дефицит железа (латентный и прелатентный) снижает активность макрофагов, это приводит к иммуносупрессивному эффекту, а, следовательно, к уменьшению активности системного воспаления. Ряд ученых считают, то при атеросклерозе ферменты эритроцитов более активны, чем обеспечивают «холестерин-понижающий эффект». Также описана сниженная активность печени на фоне гипоксии. Представленные теории объясняют снижение уровня ОХ при анемиях [6]. Таким образом, анемия и длительная гипоксия приводят к развитию различных функциональных и органических повреждений внутренних органов, в частности, сердца. Развивается ремоделирование сердца и сосудов, некроз кардиомиоцитов, клинически данные изменения проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости, синдромом ангинозных болей и др. Происходит усугубление течения уже имеющейся патологии внутренних органов, что и приводит к неблагоприятному исходу без своевременной терапии.

Литература

1. Анемия как предиктор хронической сердечной недостаточности / Р.С.Кушназаров [и др.] // Журнал интегрированного образования и исследований. – 2023. № 2 (4). – С. 86-93.
2. Влияние железодефицитной анемии на вариабельность сердечного ритма/ М.А. Устин, А.В. Зорькина, С.Е. Хороненко // Российский кардиологический журнал. – 2020 – Т. 25, № S2. – С. 15-16.
3. Гемическая кардиопатия у больных с хронической железодефицитной анемией / А.Н. Чепурная, В.И. Никуличева, Г.Ш. Сафуанова // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 5. – С. 11-18.
4. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции / Н.Г.Виноградова, А.И.Чесникова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – № 4 (1). – С. 7-18.
5. Изменение функционального состояния миокарда при железодефицитных анемиях/ Н.Т. Ватутин [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 586-588.
6. Особенности сердечного ритма при полиэтиологичной гемической гипоксии / Э.С. Кузнецов, В.Б. Калиберденко, А.Н. Захарова, Р.К. Ильясов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – №8 (50). DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.50.211>. URL <https://research-journal.org/archive/8-50-2016-august/osobennosti-serdechnogo-ritma-pri-polietnologichnoj-gemicheskoy-gipoksii> (дата доступа 10.10.2023).
7. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне анемического синдрома / Я.А.Мельчакова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции. – 2020. – №1. – С. 320-325.

8. Патофизиология анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.В. Будневский, А.Ю. Симион, М.М. Шаповалова // Наука молодых. – 2021. – Т. 9, №2. – С. 301-312. DOI: 10.23888/HMJ202192301-312. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46230566> (дата обращения 10.10.2023)
9. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и их роль в патогенетическом механизме анемической кардиомиопатии / О.А. Ибадова, З.П. Курбанова // 2018. – №2 (100) – С. 35-36
10. Тропонинемия как маркер развития некробиотического синдрома при гемической гипоксии различной степени тяжести / Э.С. Кузнецов, В.Б. Калиберденко, А.Н. Захарова, Р.К. Ильясов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – №6 (37). – С. 119-121.

УДК 616.4-008.6

Кушнаренко Н.Н., Чупрова А.А.

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА: ОБЗОР ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия. Чита, Россия

Резюме. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 - редкое моногенное аутосомно рецессивное тяжелое эндокринное заболевание, вызванное мутациями в гене аутоиммунного регулятора (AIRE). Диагноз APS очень вероятен при выявлении двух и более из основных нарушений (кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона). Скрининг на наличие аутоантител, ассоциированных с дополнительными аутоиммунными нарушениями, может оказаться полезным у пациентов с синдромом APS-1.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, ген AIR.

Kushnarenko N.N., Chuprova A.A.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1: A REVIEW Chita state medical Academy, Chita, Russia

Resume. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is a rare monogenic autosomal recessive severe endocrine disease caused by mutations in the autoimmune regulator gene (AIRE). The diagnosis of APS is very likely when two or more of the main disorders are detected (skin-mucosal candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease). Screening for autoantibodies associated with additional autoimmune disorders may be useful in patients with APS-1 syndrome.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome type 1, AIR gene.

Синдром АПС 1 также известный как синдром аутоиммунной полиэндо-кринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEED – от англ. Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis- Ectodermal Dystrophy), характеризуется наличием классической триады:

кожно-слизистого кандидоза, аутоиммунного гипопаратиреоза и болезни Аддисона. У пациентов с синдромом АПС-1 повышен риск развития аутоиммунных заболеваний с поражением почти всех органов. В двух крупных сериях наблюдений в Финляндии [2-4] и США [5] известно о развитии этого синдрома более чем у 140 пациентов. Одна из самых крупных баз данных по этим пациентам (около 300 пациентов) находится в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Как правило, АПС-1 выявляют в раннем детском возрасте. Выявляют аутоантитела (например, триптофангидроксилазу, гистидиндекарбоксилазу), которые взаимодействуют с эндокринными клетками кишечника (энтерохромаффинными, вырабатывающими холецистокинин и энтерохрома-ффиноподобными клетками). Возникновение этих антител ассоциируется с утратой эндокринных клеток по данным биопсии и нарушение функции желудочно-кишечного тракта. Генетика АПС-1 наследуется по классическому менделевскому аутосомно-рецессивному типу и вызывается мутациями в гене AIR, расположенном на коротком плече хромосомы 21 (соседние маркеры D21s49 D21s171 на 21p22.3) [6]. Этот ген кодирует белок-регулятор транскрипции, который в большом количестве экспрессируется в антиген-презентирующих эпителиальных клетках вилочковой железы и небольшой группе клеток в лимфоидных тканях [1]. Он локализован в ядре, и было показано, что мутации ассоциируются со снижением транскрипции репортерных продуктов [65, 66].

Была создана модель синдрома АПС-1 на мышах, и у мышей с отключенным геном AIRE спонтанно развивались аутоиммунные реакции. Подробный анализ антиген-презентирующих эпителиальных клеток вилочковой железы у мышей с отключенным геном AIRE показал, что эти клетки демонстрируют снижение экспрессии периферических тканеспецифических собственных антигенов, а также, что AIRE стимулирует экспрессию тысяч таких антигенов в этих клетках [1]. Более того, аутореактивные Т-клетки, обладающие специфичностью в отношении этих антигенов, могут избежать уничтожения в вилочковой железе при дефектном гене AIRE и стимуляции аутоиммунных реакций [7,8]. Таким образом, создается впечатление, что AIRE служит активатором транскрипции, который стимулирует экспрессию разнообразных собственных антигенов в тимусе с целью стимуляции толерантности центрального генеза.

У пациентов с АПС-1 вне зависимости от возраста проведения скрининга были обнаружены аутоантитела к интерферонам α и ω [9]. Аутоантитела выявлены у пациентов с различными мутациями гена AIRE, они не присутствуют при других аутоиммунных заболеваниях. Было предложено использовать их для проведения скрининга пациентов с множественными аутоиммунными нарушениями на наличие АПС-1. Неясно, имеют ли какое-либо клиническое значение эти антитела к интерферонам 1-го типа, поскольку у пациентов с этим заболеванием не повышена частота развития вирусных инфекций [2]. Напротив, показано, что у многих людей с АПС-1 присутствуют аутоантитела к интерлейкинам-17A, -17F и -22 [10, 11]. Это ключевые цитокины, которые определяют функцию Th17-Т-клеток. Результаты недавних работ показали, что снижение функций этих цитокинов, как и у пациентов с мутациями рецептора к интерлейкину-17, ассоциируется с повышением чувствительности к инфекциям, вызванным *Candida albicans* [11]. В свете этого создается впечатление, что чувствительность к инфицированию грибами рода

Candida у пациентов с АПС-1 может быть связана с аутоиммунной реакцией в отношении этих эффекторных цитокинов.

Есть сообщения о возникновении аутоантител, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями. Выявлены антитела к паращитовидной железе и надпочечникам. Сообщают о выявлении антител к триптофангидроксилазе при поражении кишечника, тирозингидроксилазе - при зональной алопеции, L-аминоацилдекарбоксилазе - при гепатите и витилиго, а также фенилаланингидроксилазе [13] и обнаружении антител к фолликулам волос [14].

Литература

1. Anderson M.S. Venanzi E.S. Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein // *Science*. 2002. Vol. 298. P. 1395-1401.
2. Perheentupa J. APS-I//APECED: 4.8: the clinical disease and therapy // *Endocrinol, Metab. clin North Am*. 2002. Vol. 31. P. 295 - 320, vi.
3. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I. et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients//*N.Eng.J.Med*.1990.Vol.322.P.1829-1836.
4. Perheentupa J., Miettinen A. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // Eisenbarth G.S. (ed.) *Endocrine and Organ Specific Autoimmunity*. Austin, TX: RG Landes, 1999. P.19-40.
5. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // *Medicine*. 1991. Vol. 60.P.355-362.
6. Aaltonen J., Bjorses P., Sandkuijl L. et al. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21 // *Nat. Genet*. 1994. Vol. 8.P.83-87.
7. DeVoss J., Hou Y., Johannes K. et al. Spontaneous autoimmunity prevented by thymic expression of a single self-antigen // *J. Exp. Med*. 2006. Vol. 203. P. 2727-2735.
8. Liston A., Lesage S., Wilson J. et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells // *Nat. Immunol*. 2003. Vol. 4. P.350-354.
9. Meager A., Visvalingam K., Peterson P. et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1.//*PLoS Med*. 2006. Vol. 3. P. e289.
10. Kisand K., Boe Wolff A.S., Podkrajsek K.T. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines // *J. Exp. Med*. 2010. Vol. 207. P. 299-308.
11. Puel A., Doffinger R., Natividad A. et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Exp. Med*. 2010. Vol. 207. P. 291-297.
12. Puel A., Cypowyj S., Bustamante J. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity//*Science*. 2011. Vol. 332. P. 65-68
13. Ekwall O., Hedstrand H., Haavik J. et al. Pteridin-dependent hydroxy-lases as autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000. Vol. 85. P. 2944-2950.

14. Hedstrand H., Perheentupa J., Ekwall O. et al. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I // J. Invest. Dermatol. 1999. Vol. 113. P. 1054-1058.

УДК: 616.24-002.17

Ларёва Н.В., Барабашова Е.Е., Батракова В.В., Жапова А.Г.-Д.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Данный научный обзор посвящен вопросам этиологии и патогенеза идиопатического легочного фиброза. Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) – это тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся повреждением интерстиция легочной ткани. На сегодняшний день нет законченной теории, которая бы полностью объясняла механизм развития ИФЛ. Нашей целью было собрать новую информацию, отражающую развитие данного заболевания. Мы пришли к выводу о том, что имеются данные, вносящие весомый вклад в понимание генеза данной патологии. К ним относят: загрязняющие вещества в атмосферном воздухе, иммунную регуляцию, генетические факторы, а также взаимосвязь между липидным обменом и процессами регенерации в легких.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз; фиброз легких; патогенетические механизмы фиброза легких.

Lareva N.V., Barabashova E.E., Batrakova V.V., Zhapova A.G.

**MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF
IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. This scientific review is devoted to the etiology and pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Idiopathic pulmonary fibrosis is a severe progressive disease characterized by damage to the interstitial lung tissue. To date, there is no complete theory that would fully explain the mechanism of development of ILF. Our goal was to collect new information reflecting the development of this disease. We came to the conclusion that there are data that make a significant contribution to understanding the genesis of this pathology. These include: pollutants in the atmospheric air, immune regulation, genetic factors, as well as the relationship between lipid metabolism and regeneration processes in the lungs.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; pulmonary fibrosis; pathogenetic mechanisms of pulmonary fibrosis.

В настоящее время, идиопатический фиброз легких (ИФЛ) остается тем заболеванием, механизмы развития которого изучаются во всем мире. Известно, что средняя

продолжительность жизни после установления диагноза при ИФЛ составляет около трех лет. Заболевание быстро прогрессирует, приводит к необратимой морфологической деструкции легочной ткани, что способствует развитию тяжелых осложнений и гибели пациентов. В научном обзоре проведен анализ ряда статей, авторы которых посвятили свои работы рассмотрению вопроса о влиянии различных факторов на возникновение, прогрессирование, прогноз заболевания.

Цель работы. Провести обзор имеющихся новых данных об этиологии и патогенезе идиопатического легочного фиброза. Рассмотреть основные направления научной мысли в этом вопросе.

Методы исследования. В научном обзоре выполнен анализ современных зарубежных научных работ, посвященных проблемам этиологии и патогенеза рассматриваемого заболевания. Научные статьи представлены в базе данных PubMed.

Полученные результаты. Распространенность сопутствующих заболеваний дыхательной системы при идиопатическом фиброзе легких была рассмотрена корейскими исследователями. Так, среди обследованных пациентов у 5,0% была выявлена ХОБЛ, у 1,7%- бронхиальная астма, у 3,3% - перекрытие астмы и ХОБЛ, а у 1,7%- эозинофильный бронхит. Полученные результаты свидетельствуют о небольшой распространенности данных заболеваний среди больных идиопатическим фиброзом легких. Однако, следует уточнить, что подобные случаи сопутствующих заболеваний органов дыхательной системы могут значительно усугубить тяжесть симптомов и снизить качество жизни пациентов [10].

За последние годы также проводились исследования, определяющие связь между идиопатическим фиброзом легких и длительным воздействием загрязненного окружающего воздуха. Пациенты, включенные в исследование, были отнесены к двум группам: проживающие на расстоянии менее 100 метров от крупной автомагистрали и более 100 метров от нее. Наблюдение проводилось в течении 16 лет, ежегодно определялись следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO). В результате наблюдений не было отмечено значительной разницы в показателях ФЖЕЛ в двух наблюдаемых группах. Однако, у лиц, проживающих на расстоянии не более 100 метров от автомагистрали, наблюдалось более быстрое снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Также отмечается, что не были получены данные, показывающие связь между более высокой концентрацией загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и развитием быстро прогрессирующего идиопатического фиброза легких [8].

Имеются исследования, направленные на изучение изменения липидного спектра у пациентов с стабильным течением и быстро прогрессирующим идиопатическим фиброзом легких. В результате испытаний было выявлено, что у пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания дислипидемия характеризуется преимущественным повышением уровней триглицеридов и фосфатидилхолинов. На основании полученных данных было выдвинуто предположение о взаимосвязи между липидным обменом и регенеративными механизмами, в том числе легочной ткани [12]. Существует исследование, изучающее взаимосвязь между терапией статинами и характером прогрессирования идиопатического

легочного фиброза. В результате полученных данных было показано благоприятное влияние терапии статинами на скорость развития идиопатического легочного фиброза, ввиду значительно более медленного снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) у пациентов, принимающих статины по поводу сопутствующих заболеваний [11].

В последние годы все чаще отмечают роль некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта в развитии идиопатического легочного фиброза. Так, в ряде исследований авторы ставят перед собой задачу оценить влияние нарушений моторики пищевода на возникновение идиопатического легочного фиброза. Было установлено, что у больных с фиброзом легких среди заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта наиболее часто регистрируются дискинезия пищевода, а также заболевания, сопровождающиеся затруднением продвижения пищевого комка в желудок, в том числе ахалазия кардии. Наиболее опасным, с точки зрения развития и течения фиброза легких, является дискинезия пищевода. Следует отметить, что исследователи получили данные, указывающие на положительную корреляцию между уровнем давления в нижнем пищеводном сфинктере и частотой достижения рефлюктатом проксимальных отделов пищевода, что в свою очередь является более опасным с точки зрения аспирации и повреждения легочных альвеол [9]. Однако, по некоторым данным связь ГЭРБ и фиброза легких остается маловероятной. Был проведен мета-анализ, рассматривающий 18 исследований типа «случай-контроль», в которые были включены 3206 пациентов с идиопатическим фиброзом легких и 9368 пациентов отнесены к контрольной группе. Анализ показал, что существует связь между ГЭРБ и идиопатическим легочным фиброзом, однако подобные результаты оставались неизменны в независимости от источника данных (клинические исследования, информация из базы данных) или типа контрольной группы (здоровые участники исследования; пациенты с заболеваниями органов дыхательной системы, отличными от интерстициального поражения легких; пациенты с интерстициальным заболеванием легких, не связанным с идиопатическим легочным фиброзом). Также исследование показало, что в отсутствие у пациентов в выборке такого фактора как курение, связь между ГЭРБ и идиопатическим легочным фиброзом не наблюдалась [3]. В 2023 году было опубликовано исследование, рассматривающее генетическую предрасположенность к возникновению ГЭРБ и ожирения и риску развития идиопатического легочного фиброза. Было установлено, что наследственная предрасположенность к ГЭРБ увеличивала риск развития идиопатического фиброза легких. Однако, положительная корреляция между этими заболеваниями не наблюдалась после поправки на ИМТ. Авторы пришли к выводу, что мероприятия, направленные на борьбу с ожирением, могут быть более эффективными, чем терапия ГЭРБ [4].

Ранее во многих работах было выдвинуто предположение о влиянии инфекции, вызванной вирусом герпеса и формированием идиопатическим легочным фиброзом. Однако, недавнее исследование показало отсутствие связи между обнаружением вируса герпеса в образцах легочной ткани и развитием фиброза легких [2].

В настоящее время проводятся научные работы, определяющие роль регуляции иммунной системы в генезе идиопатического фиброза легких. Исследования на пациентах с данным заболеванием, а также на лабораторных мышах убедительно подтверждают

роль иммунной дисрегуляции в запуске механизмов развития легочного фиброза. Было установлено, что M2-макрофаги, клетки Th-17, CD8+ Т-клетки и, вероятно, Treg-клетки способствуют развитию фиброза легких. Вместе с тем Th-1 и тканевая резидентная Т-клетка памяти (TRM CD4+) обладают, вероятно, защитными свойствами. Авторы выражают уверенность, что более детальное изучение роли иммунных механизмов в развитии идиопатического легочного фиброза может привести к разработке селективных иммуномодуляторов, которые окажутся эффективными в терапии фиброза легких [5].

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2023 г., была установлена связь между инсулиноподобным фактором роста (IGFBP) и развитием легочного фиброза. В результате проведенного эксперимента на лабораторных мышах, были получены данные о том, что интраназальное введение рекомбинантного инсулиноподобного фактора IGFBP-2 оказывало антифибротический эффект после повреждения легких блеомицином, а также способствовало замедлению снижения веса у пожилых мышей. Также исследование показало, что экспрессия IGFBP значительно снижена в эпителиальных клетках альвеол, выделенных из фиброзированных участков легких пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, в отличие от пациентов с гиперчувствительным пневмонитом или ХОБЛ [7].

Идиопатический легочный фиброз – заболевание со сложным патогенезом. Многие исследователи обращают внимание на генетические факторы развития заболевания. Так, например, известно, что генез идиопатического легочного фиброза связан с длиной концевых участков хромосом (теломер). Ранее установлено, что ген TERT ответственен за синтез субъединиц теломеразы – фермента, необходимого для синтеза теломер. В последние годы проводятся исследования, целью которых является определение механизмов регуляции экспрессии гена TERT в альвеолярных эпителиальных клетках при идиопатическом легочном фиброзе. Так, было установлено, что пептид KLF4 снижается в эпителиальных альвеолярных клетках при идиопатическом легочном фиброзе. В ходе исследования также было установлено, что пептид KLF4 может связываться с промотором гена TERT. Авторы исследования считают, что пептид KLF4 способствует экспрессии гена TERT, что в свою очередь препятствует развитию фиброза в легких [6].

Другое исследование проводилось на основании ранее полученных данных о пептиде DOT1L (разрушитель теломерного сайленсинга-1), который участвует в экспрессии генов и таким образом может изменять течение наследственно обусловленных заболеваний. В результате проведенной работы были определены соединения, ингибирующие DOT1L, что в числе прочего может замедлить фибротические процессы в легких [13].

Проведено генетическое исследование на основании сравнения экспрессии различных генов у здоровых лиц и у пациентов, страдающих идиопатическим фиброзом легких. С помощью технологии искусственного интеллекта были получены 6 генов (CDH3, DIO2, ADAMTS14, HS6ST2, IL13RA2 и IGFL2), экспрессия которых была выражена при фиброзе легких. Также отмечается, что экспрессия генов CDH3, DIO2 имеет выраженную корреляцию с показателями выживаемости пациентов. Полученные данные имеют высокий потенциал для молекулярно-генетической диагностики идиопатического фиброза легких и для поиска новых методов лечения [1].

Выводы. Данный научный обзор обобщил данные, полученные за последние годы, об этиологии и патогенезе идиопатического легочного фиброза. Научный интерес к

этой проблеме не угасает. Проводится проверка достоверности ранее полученных данных. Так, современные представления об этиологии легочного фиброза не относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, а также инфекцию, связанную с вирусом герпеса к возможным предрасполагающим факторам развития заболевания. В то же время подтверждена роль загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на течение рассматриваемой патологии.

Большое внимание уделено вопросам иммунной регуляции и экспрессии генов как важных патогенетических механизмов развития фиброза легких.

Таким образом, патогенез идиопатического фиброза легких до конца не изучен, но в этом направлении ведутся активные поиски новой информации, которая способствовала бы более ранней диагностике заболевания, замедлению ремоделирования легочной ткани, а в конечном итоге - улучшению качества жизни пациентов, а также увеличению продолжительности жизни населения.

Литература

1. Artificial neural network identified the significant genes to distinguish Idiopathic pulmonary fibrosis / Z. Li, S. Wang, H. Zhao [et al.] – DOI: 10.1038/s41598-023-28536-w // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13(1). – P. 1225.
2. Assessment of viral RNA in idiopathic pulmonary fibrosis using RNA-seq / Q. Yin, M.J. Strong, Y. Zhuang [et al.] – DOI: 10.1186/s12890-020-1114-1 // BMC Pulm Med. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 81.
3. Bédard Méthot D. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis / D. Bédard Méthot, É. Leblanc, Y. Lacasse – DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.038 // Chest. – 2019. – Vol. 155(1). – P.33-43.
4. Genetic liability to gastro-esophageal reflux disease, obesity, and risk of idiopathic pulmonary fibrosis / C. Cotton, P. Alton, D.M. Hughes, S.S. Zhao – DOI: 10.1016/j.resinv.2023.02.005 // Respir Investig. – 2023. – Vol. 61(3). – P. 335-338.
5. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis / K. Shenderov, S.L. Collins, J.D. Powell, M.R. Horton – DOI 10.1172/JCI143226 // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131 (2). – P. e143226.
6. KLF4 regulates TERT expression in alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis / H. Wang, H. Xu, W. Lyu [et al.] – DOI: 10.1038/s41419-022-04886-7 // Cell Death Dis. – 2022. – Vol. 13(5). – P. 435.
7. Loss of IGFBP2 mediates alveolar type 2 cell senescence and promotes lung fibrosis / C. Chin, R. Ravichandran, K. Sanborn [et al.] – DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.100945 // Cell Rep Med. – 2023. – Vol. 4(3). – P. 100945.
8. Long-term exposure to low concentrations of air pollution and decline in lung function in people with idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence from Australia / Q. Zheng, I.A. Cox, L. Leigh [et al.] – DOI: 10.1111/resp.14552 // Respirology/ – 2023. – Vol. 28(10). – P. 916-924.
9. The Perils and Pitfalls of Esophageal Dysmotility in Idiopathic Pulmonary Fibrosis / R. Cheah, S. Chirnakorn, A.H. Abdelrahim [et al.] – DOI: 10.14309/ajg.0000000000001202 // Am J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 116(6). – P. 1189-1200.

10. Prevalence and impact of airway diseases on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis / H. Park, J. Cho, J. Lee [et al.] – DOI: 10.3904/kjim.2021.025 // Korean H J Intern Med. – 2022. – Vol. 37(2). – P. 387-397.
11. Statins: cause of fibrosis or the opposite? Effect of cardiovascular drugs in idiopathic pulmonary fibrosis / E. Lambert E, W. Wuyts, J. Yserbyt, L.J. De Sadeleer – DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106259 // Respir Med. – 2021. – Vol. 176. – P. 106259.
12. There is detectable variation in the lipidomic profile between stable and progressive patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / S. Nambiar, B. Clynick, B.S. How [et al.] – DOI: 10.1186/s12931-021-01682-3 // Respir Res. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 105.
13. The histone methyltransferase DOT1L is a new epigenetic regulator of pulmonary fibrosis / D. Yang, P. Xu, H. Su [et al.] – DOI: 10.1038/s41419-021-04365-5 // Cell Death Dis. – 2022. – Vol. 13(1). – P. 60.

УДК:616.2:616-002-008.953-092

Лобова Т.Г. Виткина Т.И.

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ IL-1 β , IL-6, IL-18 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

Резюме. Изучалось содержание цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18 у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: цитокины IL-1 β , IL-6, IL-18, бронхиальная астма.

Lobova T.G. Vitkina T.I.

CONTENT OF CYTOKINES IL-1 β , IL-6, IL-18 IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration” - Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.

Summary. The content of cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18 was studied in patients with bronchial asthma.

Key words: cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18, bronchial asthma.

Ведение. Воспалительные заболевания легких в последние годы активно связывают с активацией инфламмосомного пути [8]. Иммунный ответ, опосредованный инфламмосомами играет важную роль в защите организма от инфекции, однако неадекватная активация инфламмосом является определяющим фактором или вносит

существенный вклад в патогенез. [5]. Анализ литературных данных позволяет предположить, что инфламмосомный путь может являться значимым фактором в прогрессировании бронхиальной астмы (БА) [2,5,8]. Предполагаемые нарушения инфламмосомного ответа у пациентов с БА возможно связаны с воздействием продуктов вирусов, бактерий, аллергенов, цитокинов на запуск сигнального пути образования инфламмосомы, в свою очередь запускающего каскад реакций с образованием интерлейкинов. Таким образом, возможно создаются условия для хронизации процесса воспаления. В недавних исследованиях показано, что экспрессия инфламмосомы NLRP3 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) пациентов с астмой выше, чем в БАЛ здоровых людей [12,15,8]. Экспрессия NLRP3 и IL-18 также увеличивается в эпителии дыхательных путей у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми людьми [16]. В исследованиях на лабораторных животных показано, что активация NLRP3 вызывает стероидорезистентное нейтрофильное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей. Несколько исследований показали связь между активацией NLRP3 и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек при тяжелой астме. Уровни экспрессии генов NLRP3 в мокроте выше при тяжелой астме по сравнению с легкой астмой и были ассоциированы как с увеличением количества нейтрофилов в мокроте, так и с ухудшением функции легких [3,5].

Активация NLRP3 способствует выработке интерлейкинов (IL)-1 β и IL-18. IL-1 β является хорошо известным индуктором нейтрофилии, потенциально способствующим выраженному воспалению дыхательных путей [11]. IL-18 реагирует на внешние факторы, запускает множество провоспалительных реакций и участвует в гиперреактивности дыхательных путей [12]. В мышинной модели астмы, у животных с дефицитом IL-18 наблюдалось снижение нейтрофильного воспаления и ремоделирования дыхательных путей [14]. Кроме того, недавние данные показали, что IL-1 β и IL-18 действуют синергично с IL-23, способствуя дифференцировке клеток Th17 и продукции IL-17A, что индуцирует нейтрофильное воспаление дыхательных путей [13, 14]. Блокирование пути NLRP3/каспаза-1/IL-1 значительно снижает гиперреактивность дыхательных путей, ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток в бронхиальные области и снижает их количество в БАЛ. Однако большинство исследований посвящено оценке факторов инфламмосомного воспаления на локальном уровне, в значительно меньшей степени представлена информация об их содержании в периферической крови.

Цель работы: установить особенности цитокинового профиля в периферической крови, характеризующего инфламмосом-обусловленное воспаление, у лиц с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы: Обследовано 30 условно здоровых лиц (контрольная группа): 35 - с БА легкой степени тяжести, 25- с БА средней степени тяжести. Содержание интерлейкинов (IL) 1 бета, 6, 18 в периферической крови определено ИФА-методом (Вектор-БЕСТ, Россия) на анализаторе ВЕР 2000. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался при p <0,05.

Результаты: Проведенный анализ позволил выявить особенности выработки исследуемых цитокинов у пациентов с БА различной степени тяжести. БА легкой степени

тяжести характеризовалась увеличением IL-1 β (в 1,3 раза) в сравнении со здоровыми лицами. В ходе анализа выявлено возрастание уровня IL-18 в 1,3 раза ($p < 0,05$). Эти изменения зафиксированы на фоне повышения содержания провоспалительного цитокина IL-6 – в 1,7 раз ($p < 0,05$).

Анализ исследований в группе пациентов с БА средней степени тяжести относительно лиц с БА с легкой степенью тяжести показал повышение содержания IL-1 β (в 1,8 раза). Выявлено возрастание IL-18 в 2,0 раза ($p < 0,05$). Данная динамика ассоциирована с возрастанием уровня сывороточного IL-6 – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Заключение: выявлены нарушения, связанные с увеличением продукции цитокинов. В результате исследования выявлено возрастание содержания исследуемых интерлейкинов в периферической крови, что свидетельствует об наличии системного воспалительного процесса у пациентов как с БА легкой степени тяжести, так и у пациентов с БА средней степени тяжести. Однако, у пациентов с БА средней степени тяжести воспалительный процесс, ассоциированный с инфламмосомными механизмами, протекает значительно активнее, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Повышение в 1,5 раза IL 18 явилось наиболее значимым для этой группы, что в дальнейшем может запустить сложный комплекс сигнальных событий, приводя к состоянию гипервоспаления, пироптозу и к последующему прогрессированию патологии. Высокий уровень пироптоза может привести к интенсификации воспалительных симптомов и серьезную недостаточность тканей и органов. В свою очередь поврежденный эпителий дыхательных путей может вызвать пироптоз, который тесно связан с формированием воспаления и ремоделированием дыхательных путей. Установление роли инфламмосомного воспаления при астме имеет решающее значение для разработки биомаркеров в качестве мишени для новых терапевтических средств.

Литература

1. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID19? *Allergy* 2020; Jun;10.1111/all.14426.
2. GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management – Global Initiative for Asthma – GINA. 2020..
3. World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Accessed October 20, 2020.
4. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Постковидный синдром: частота, клинический спектр и проблемы для амбулаторной службы. *Практическая медицина*. 2021. Т. 19, № 5, С. 15-20
5. Эван Дж. Уильямс, Нетсанет А. Негево, Кэтрин Дж. Бейнс, «Роль инфламмосомы NLRP3 при астме: связь с нейтрофильным воспалением, ожирением и вариантами лечения» 28 апреля 2021 г.
6. Лобова Т.Г., Виткина Т.И., Динамика параметров периферической крови у здоровых добровольцев, перенесших COVID-19. В Сборнике научных статей международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы патофизиологии»: под общей редакцией Н.В. Ларевой. 2022. Чита: Издательство: Читинская государственная медицинская академия. С 39-41.

7. Лобова Т.Г., Виткина Т.И., Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на состояние гемостаза и гематологические параметры крови у здоровых лиц//XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов под ред. Академика А.Г. Чучалина. Москва, 2022. С.42.
8. Дугарова И.Д., Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин «О роли цитокинов при бронхиальной астме» ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.
9. Embry SA, Franchi L, Nunez G, Mitchell TC. Mechanism of impaired NLRP3 inflammasome priming by monophosphoryl lipid A. *Sci Signal*. 2011;4:ra28.
10. Chen GY, Nucez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10:8268-8237.
11. DUEWELL P, KONO H, RAYNER KJ, SIROIS CM, VLADIMIR G, BAUERNFEIND FG, ABELA GS, FRANCHI L, NUÑEZ G, SCHNURR M, ESPEVIK T, LIEN E, FITZGERALD KA, ROCK KL, MOORE KJ, WRIGHT SD, HORNUNG V, LATZ E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010; 464:1357-1361.
12. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности / Авдеев, А. В. Будневский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, No 9. – С. 6-14.
13. Забозлаев Ф.Г. Кравченко Э.В. Галлямова А.Р. Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) Предварительный анализ аутопсийных исследований// *Фундаментальная и клиническая медицина* 2020 Т.11. №2. С.22-29.
14. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002; 10:417-426.
15. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1beta as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011; 41:1203-1217.

УДК 577.218 : 618 – 097 [618.3 – 06 “COVID-19” : 612.112.95]

Лязгиян К.С., Андриевская И.А.

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНОВ CD14 И HLA-DR В МОНОЦИТАХ КРОВИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
Благовещенск; Россия*

Резюме. В работе показано влияние перенесенной в третьем триместре беременности COVID-19 на функциональную активность моноцитов в крови у женщин, выраженной в уменьшении экспрессии антигенов CD14 и HLA-DR.

Ключевые слова: COVID-19; моноциты; CD14; HLA-DR; беременность

Lyazgiyan K.S., Andrievskaya I.A.

EXPRESSION LEVEL OF CD14 AND HLA-DR ANTIGENS IN BLOOD MONOCYTES FROM WOMEN WHO HAVE UNDERGONE COVID-19 IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
Blagoveshchensk, Russian Federation.*

Abstract. This work shows the effect of COVID-19 transferred in the third trimester of pregnancy on the functional activity of female blood monocytes, expressed as a decrease in the expression of CD14 and HLA-DR antigens.

Key words: COVID-19; monocytes; CD14; HLA-DR; pregnancy

Введение. Исследования показывают, что значительное увеличение экспрессии CD14 в моноцитах крови отличало пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, от тех, кто в интенсивной терапии не нуждался [1]. Также во многих исследованиях сообщалось о снижении экспрессии HLA-DR на моноцитах – общепризнанном маркере подавления иммунитета [2]. Снижение экспрессии HLA-DR связано с тяжестью заболевания COVID-19, примером чего является более низкая экспрессия HLA-DR в моноцитах у пациентов, поступавших в отделение интенсивной терапии, по сравнению со здоровыми [3]. Сравнительное исследование поверхностных рецепторов моноцитов в крови женщин, перенесших во время беременности COVID-19, не проводилось.

Цель. Оценить экспрессию CD14 и HLA-DR в моноцитах крови у женщин с COVID-19, перенесенной в третьем триместре беременности.

Материал и методы. Было обследовано 93 женщины, поступившие в родильное отделение Городской клинической больницы г. Благовещенска (срок беременности 35-39 недель). Все обследуемые перенесли COVID-19 в третьем триместре беременности, из них 41 женщина была с легким течением (ОРВИ) и 30 женщин – со среднетяжелым течением заболевания (пневмония). Группу сравнения составили 22 женщины без COVID-19. Исследуемые группы женщин не различались по возрасту, сроку беременности и индексу массы тела. Новорожденные составили аналогичные группы.

Клинический анализ крови осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC -5150 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай), экспрессию CD14- и HLA-DR-антигенов в моноцитах – на проточном цитометре BD FACS Canto II (США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS 23.0. Описательная статистика количественных данных представлена как среднеарифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (δ). Для всех величин принимался уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты. В ходе исследования выявлено увеличение количества моноцитов в группе женщин с легким течением COVID-19 в третьем триместре беременности ($7,14 \pm 1,81$ (109/л), $p < 0,05$) относительно неинфицированных SARS-CoV-2 женщин ($6,14 \pm 1,45$ (109/л)). При среднетяжелом течении COVID-19 ($6,59 \pm 1,78$ (109/л)) значимых

различий относительно неинфицированных SARS-CoV-2 женщин и при легком течении заболевания выявлено не было ($p > 0,05$).

Дальнейшие исследования выявили снижение количества CD14-моноцитов в крови у женщин с легким ($80,88 \pm 9,07 \%$) и среднетяжелым течением COVID-19 ($55,8 \pm 7,14 \%$) относительно неинфицированных SARS-CoV-2 женщин ($94,76 \pm 2,71 \%$). Аналогичные изменения наблюдались в экспрессии HLA-DR, которая при легком ($79,94 \pm 7,52 \%$) и среднетяжелом течении заболевания ($54,68 \pm 7,3 \%$) также была снижена относительно неинфицированных SARS-CoV-2 женщин ($95,16 \pm 2,78 \%$). Следует отметить, что уровень изменений в показателях экспрессии CD14 и HLA-DR был наиболее выражен при среднетяжелом течении заболевания. Установлена корреляция между тяжестью течения COVID-19 в третьем триместре беременности и показателями поверхностных рецепторов моноцитов. Корреляция для CD14 составила $-0,69$ ($p < 0,01$), для HLA-DR – $r = -0,70$ ($p < 0,01$).

Вывод. Тяжесть течения COVID-19 в третьем триместре беременности определяет уровень иммунной дисрегуляции у женщин, что, по-видимому, оказывает негативное влияние на исход беременности, течение родов и состояние плода и новорожденных [4, 5].

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023 г.).

Литература

1. Pathogenic T-Cells and Inflammatory Monocytes Incite Inflammatory Storms in Severe COVID-19 Patients. Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng [et al.] // Natl Sci Rev (2020) 7:998–1002. 10.1093/nsr/nwaa041. (date of the application: 21.09.2023)
2. Reduced Monocytic Human Leukocyte Antigen-DR Expression Indicates Immunosuppression in Critically Ill COVID-19 Patients / T. Spinetti, C. Hirzel, M. Fux [et al.] // Anesth Analg. 2020 Oct;131(4):993-999. doi: 10.1213/ANE.0000000000005044. PMID: 32925314; PMCID: PMC7288784. (date of the application: 21.09.2023)
3. Systemically comparing host immunity between survived and deceased COVID-19 patients / F. Wang, H. Hou, Y. Yao [et al.] // Cell Mol Immunol. 2020 Aug;17(8):875-877. doi: 10.1038/s41423-020-0483-y. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541836; PMCID: PMC7295144. (date of the application: 21.09.2023)
4. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 in pregnant women / I.A. Andrievskaya, I.V. Zhukovets, N.A. Smirnova [et al.] // European Respiratory Journal, Supplement. 2021. T. 58. № S65. C. PA287. (date of the application: 21.09.2023)
5. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 / Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А. [и др.] // Амурский медицинский журнал. 2022. № 1 (32). С. 47-53. (дата обращения: 29.09.2023)

УДК: 616-006-08:578.834.1

Марковский А.В.

ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В статье рассматривается связь риска осложнений и смерти с видом терапии у пациентов онкологического профиля в период пандемии коронавирусной инфекции. Изучена тяжесть течения и прогноз у инфицированных SARS-CoV-2 онкопациентов, а также выявлены клинико-патофизиологические особенности влияния COVID-19 на больных с раком молочной железы. Акцентируется внимание на том, что по результатам некоторых исследований, предлеченные больные злокачественными новообразованиями с иммуносупрессией находятся в группе риска по тяжелому течению COVID-19, а проводимое лечение ухудшает прогноз как основного заболевания, так и COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, онкология, ракомолочной железы, химиотерапия.

Markovsky A.V.

FEATURES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH ONCOPATHOLOGY
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. The article examines the relationship between the risk of complications and death and the type of therapy in oncology patients during the coronavirus pandemic. The severity and prognosis of cancer patients infected with SARS-CoV-2 were studied, and the clinical and pathophysiological features of the impact of COVID-19 on patients with breast cancer were identified. Attention is focused on the fact that, according to the results of some studies, pre-treated patients with malignant neoplasms with immunosuppression are at risk for severe COVID-19, and the treatment worsens the prognosis of both the underlying disease and COVID-19.

Key words: COVID-19, pandemic, oncology, breast cancer, chemotherapy.

Во всех странах за период 2007-2017 гг. число случаев онкопатологии выросло на 33%, а в России за последние 5 лет на 12,4%. По данным Всемирной организации здравоохранения уровень смертности среди коронавирусных больных с любым типом рака составляет 7,6%. Вследствие характера основного заболевания и получаемой специфической иммуносупрессивной терапии, Европейское общество медицинской онкологии выделило онкологических пациентов среди других больных, как группу риска по развитию тяжелых осложнений COVID-19. Высокий риск заражения и смертности от тяжелого течения коронавирусной инфекции (превышающий в 4 раза) в сравнении с больными без онкопатологии, подтверждается результатами российских [3] и международных данных [1]. Особенно уязвимыми оказались больные с гемобластозами, вследствие прямого воздействия опухоли на иммунные функции, а также пациенты с раком легких и плохо поддающимися лечению новообразованиями, такими как рак молочной железы (РМЖ), шейки матки, эндометрия и яичников.

Цель исследования: изучить связь риска осложнений COVID-19 с видом терапии

среди онкологических пациентов.

Материал и методы. Поиск информации, характеризующей особенности течения COVID-19 и современного состояния помощи у больных онкологического профиля в условиях коронавирусной пандемии проводился в системах PubMed, CyberLeninka, Scopus, MedLine, Web of Science, EMBASE, The Cochrane Library, Global Health.

Учитывая данные Российского общества клинической онкологии, можно выделить основные проблемы оказания онкологической помощи населению в период пандемии: перенос лечения, замена на другие виды терапии, отказ в лечении, а также недостаточное и несвоевременное лекарственное обеспечение, некачественное и высокотоксичное действие отечественных аналогов. При этом, задержка своевременной диагностики и лечения наряду со снижением качества и объема (использование альтернативных режимов) онкологической помощи, могут негативно сказаться на результатах оказания медицинской помощи и здоровье миллионов онкобольных.

Опухолевая прогрессия таких злокачественных новообразований, как рак легких, толстой кишки или молочной железы чаще не сопровождается иммуносупрессией, в отличие от влияния побочных эффектов при их лечении (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и облучение), большинство из которых связано с временной лейкопенией. Это в совокупности с COVID-19-индуцированными вирусемией, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, микро- и макротромбозами, а также локальным и системным иммуновоспалительным процессом с цитокиновым повреждением легких может обуславливать выраженность и тяжесть клинических проявлений, как основного онкозаболевания, так и COVID-19.

Влияние химио- и иммунотерапии на тяжесть течения и уровень смертности от COVID-19 среди онкологических больных неоднозначны. Так, согласно одним исследованиям, риск смерти от данного инфекционного заболевания повышался в случае проведения химиотерапии за 1 или 12 мес. до возникновения COVID-19 [14], причем без влияния на тяжесть течения, а по другим исследованиям такого влияния не выявлено [8]. Связь между таргетной терапией рака и тяжестью коронавирусной инфекции на данный момент оценивалась лишь в ряде исследований с небольшими группами наблюдений, в результатах которых отмечается отсутствие явной ассоциации между данным видом терапии и течением или исходом COVID-19 [2]. Также и использование ингибиторов контрольных точек, в независимости за предшествующий месяц до заболевания или уже во время течения коронавирусной инфекции, не увеличивало риск возникновения смерти пациентов от COVID-19 на фоне злокачественных образований, хотя применяемые препараты, способствуют не только активации адаптивного иммунного ответа, но и инициации аутоиммунного воспаления легких и цитокинового шторма.

Согласно пандемийным рекомендациям многих мультидисциплинарных сообществ предпочтение в лечении онкобольных, в случае эффективных результатов радиохимиотерапии, должно отдаваться нехирургическому методу, что в свою очередь повышает риск развития такого побочного эффекта, как лимфоцитопения, индуцированной химиолучевой терапией, что является, по данным исследователей N. Joseph и A. Choudhury плохим прогностическим признаком COVID-19 [6].

Однако исследований о влиянии лучевой терапии на течение коронавирусной инфекции

среди онкобольных, на сегодняшний день практически нет, а те, что проводились имели недостаточное количество исследованных пациентов для однозначных выводов. Поэтому, устоявшееся мнение о том, что использование данного типа лечения не влияет на течение и смертность у онкобольных с коронавирусной инфекцией, носит вероятностный характер. Об этом свидетельствуют данные Британского проекта мониторинга рака в связи с коронавирусом, клинический регистр которого составили 800 онкологических пациентов с COVID-19 [7], а также результаты китайского многоцентрового исследования, включающего 105 пациентов с раком и 536 пациентов того же возраста без рака, у которых подтвержден COVID-19 [5]. В обоих случаях лучевая терапия не ассоциировалась с повышением риска угрожающих событий на фоне коронавирусной инфекции.

Таким образом, течение и прогноз COVID-19 у онкологических больных не зависит от вида и способа их лечения, в частности от особенностей лучевой, таргетной и иммунотерапии. В отношении химиотерапии с ее многочисленными побочными эффектами однозначного вывода анализ литературы не представляет. Стоит отметить, что многие представленные выводы основывались на исследованиях среди пациентов с раком легкого, у которых риск тяжелого течения коронавирусной инфекции был выше вне зависимости от назначаемой терапии. Соответственно, представленные в период пандемии COVID-19, основные рекомендации диагностики и лечения онкобольных не стоит безоговорочно распространять на всю популяцию.

В условиях пандемии COVID-19 и соответствующих ограничений по оказанию онкологической помощи, одной из наиболее численных групп риска оказались больные РМЖ, нуждающиеся не только в ранней диагностике и комплексном лечении, но и постоянном врачебном наблюдении, что повышает вероятность заражения коронавирусной инфекцией. Также сказались и возрастные особенности РМЖ с пиком заболеваемости после 65 лет, что связано с коморбидными заболеваниями и иммуносупрессией, прогрессивно увеличивающих риск развития осложнений и смерти от коронавирусной инфекции.

Патогенетическим обоснованием высокой уязвимости больных РМЖ перед SARS-CoV-2 по выводам М.К. Singh с соавторами, является повышенная базальная клеточная экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2), которая может усилить инвазию вирусных клеток и, следовательно, восприимчивость к COVID-19 [11]. В сложной взаимосвязи между РМЖ и COVID-19 помимо ACE2 также могут участвовать гормональные сигнальные пути, ренин-ангиотензиновая система, трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (TMPRSS2) и дипептидилпептидаза-IV [10].

Изучение особенностей РМЖ в период эпидемии COVID-19, также не выявило однозначных результатов. Так, согласно данным Нью-Йоркских врачей, среди больных РМЖ (57 человек) с COVID-19 по сравнению с заболевшими коронавирусной инфекцией без новообразований уровень смертности не отличался, кроме относительно молодых онкобольных (до 50 лет), где наблюдалась более высокая смертность [9]. С подобным предположением об отсутствии у COVID-19 большей контагиозности для пациентов с опухолями молочной железы и повышенной смертности по сравнению с лицами без онкопатологии, выступили французские ученые из Института Кюри, исследовавшие особенности течения коронавирусной инфекции у 76 больных РМЖ [13]. При этом

смертность среди данных больных преимущественно зависела от наличия коморбидной патологии (гипертензивной болезни) и возраста старше 70 лет, а риск поражения легких не ассоциировался с ранее полученной радиотерапией [15].

Однако по данным исследования в каталонской больнице Universitari Mutua Terrassa 137 больных РМЖ всё-таки показали более высокий риск заражения COVID-19 (13,1% против 11,7%) и смертности (7,1% против 4,7%) по сравнению с контролем [4]. Схожие выводы о более высокой восприимчивости к COVID-19 больных РМЖ описывают индийские авторы во главе с H.S. Parmar, при этом особо выделяя прогностическую значимость экспрессии ACE2 и TMPRSS2, которые коррелируют с возникновением и тяжестью COVID-19, а также общей безрецидивной выживаемостью при РМЖ [10].

У инфицированных SARS-CoV-2 онкобольных стоит отметить не только более высокий уровень смертности в сравнении с пациентами, не имеющими в диагнозе рак, а также тенденцию к гораздо более тяжелому течению болезни, но и зависимость уровня смертности от типа опухоли, где самый высокий уровень смертности наблюдался при раке легких и гемобластозах. Это подтверждают ученые в Китае и Италии, а также США. При этом нельзя не учитывать тесную связь смертности с возрастом, коморбидностью и интенсивной противоопухолевой терапией. В неблагоприятной комбинации COVID-19 и рака задействованы такие молекулярно-биологические процессы, как цитокиновые бури, повышенная продукция ACE2 и TMPRSS2 в дополнение к часто встречающейся коагулопатии, а также гиперэкспрессия трансмембранного белка Anexelekto, который способствует росту, миграции, агрегации, метастазированию и адгезии клеток.

Иммунодефицитный статус пациентов может быть причиной повышенной опасности для больных раком с COVID-19. Кроме того, иммуносупрессия у таких пациентов ограничивает использование живых вакцин из-за повышенного риска инфицирования с долгосрочными негативными последствиями. Диагностическую трудность для клиницистов вызывают схожие у COVID-19 и карцином биомаркеры (углеводные антигены 125 и 153, карциноэмбриональный антиген, белок придатка 4 человека, С-реактивный белок и цитокератин-19). Аналогичные сложности возникают и при использовании терапевтических схем, совмещающих лечение COVID-19 и рака, безопасность и эффективность которых требует дополнительных исследований. Важность понимания патофизиологии соединения COVID-19 и злокачественных новообразований невозможно переоценить. Несмотря на трудности пандемии короновиральной инфекции, лечение онкологических пациентов не допускает отлагательства и требует постоянного совершенствования, в противном случае закономерным результатом уходящей пандемии может наступить «пандемия» онкологических заболеваний.

Заключение. Высокое число тяжелых случаев заболевания COVID-19 среди онкологических больных по сравнению с пациентами без рака указывает на существование связи между SARS-CoV-2 и раком. Прогрессирование состояния иммунодефицита на фоне активного онкопроцесса, в том числе по причине влияния специфических методов лечения рака, локализации источника первичного заболевания и степени заболевания, а также иммуносупрессии вызванной вирусом, можно рассматривать как фактор повышенного риска развития тяжелых коронавирусных осложнений.

Литература

1. Лечение рака молочной железы в условиях пандемии COVID-19: как правильно расставить приоритеты? / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, В.В. Родионов [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – 2 (10). – С.19-26.
2. Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19 / Р.В. Орлова, Е.А. Каледина, А.М. Малкова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 9. – С.108-113.
3. Фадеева Е.В. Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19. Социологическая наука и социальная практика. – 2021. – № 1. Т.9. – С. 61-73.
4. COVID-19 Incidence and Mortality in Patients Operated on for Breast Cancer. Comparison with the General Population / I. Barco, C. Chabrera, A. García-Fernández [et al.] // Clin Breast Cancer. – 2023. – 23(2). – P.135-142.
5. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak / M. Dai, D. Liu, M. Liu [et al.] // Cancer Discov. – 2020. – 10(6). – P.783-91.
6. Joseph N., Choudhury A. Lymphocytopenia and Radiotherapy Treatment Volumes in the Time of COVID-19. Clin Oncol. – 2020. – 32(7). – P.420-422.
7. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study / L.Y. Lee, J.B. Cazier, V. Angelis [et al.] // Lancet. – 2020. – 395(10241). – P.1919-1926.
8. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System / V. Mehta, S. Goel, R. Kabarriti [et al.] // Cancer Discov. – 2020. – 10(7). – P. 935-941.
9. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City / H. Miyashita, T. Mikami, N. Chopra [et al.] // Ann Oncol. – 2020. – 31(8). – P. 1088-1089.
10. Cross Talk between COVID-19 and Breast Cancer / H.S. Parmar, A. Nayak, P.K. Gavel [et al.] // Curr Cancer Drug Targets. – 2021. – 21(7). – P.575-600.
11. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? / M.K. Singh, A. Mobeen, A. Chandra [et al.] // Comput Biol Med. 2021; 130:104219.
12. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. Radiat Oncol. 2020; 15(1):140.
13. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area / P. Vuagnat, M. Frelaut, T. Ramtohl [et al.] // Breast Cancer Res. 2020; 22(1):55.
14. Yekedüz E. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19 / E. Yekedüz, G. Utkan, Y. Ürün // Eur J Cancer. – 2020. – 141. – P.92-104.
15. Breast imaging, breast surgery, and cancer genetics in the age of COVID-19 / K. Yin, P. Singh, B. Drohan [et al.] // Cancer. – 2020. – 126(20). – P. 4466-4472.

УДК 616.98:578 – 616.092.18.

Мельченко Н.И. Стуров В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ПОЗДНЕМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19

*Институт медицины и психологии В.Зельмана ФАГОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
МинОбрНауки РФ*

Аннотация. Первоначально не предполагалось, что COVID-19 может привести к серьезным хроническим последствиям. Однако по мере развития пандемии значительно увеличились проявления длительных последствий короновирусной инфекции и термин “Постковидный синдром” получил признание в научном и медицинском сообществах. Клинические проявления постковидного синдрома значительно снижают качество жизни пациентов, а также их работоспособность. У пациентов, перенесших COVID-19, могут длительное время сохраняться нарушение иммуновоспалительного ответа и гемопоэза, что может являться причиной формирования данного синдрома.

Ключевые слова: Постковидный синдром, COVID-19, гематологический статус

Melchenko N.I., Sturov V.G.

HEMATOLOGICAL ASPECTS IN LONG-TERM POST-COVID SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-SEVERE FORM OF COVID-19

*V.Zelman Institute of medicine and psychology, Novosibirsk State University,
Novosibirsk, Russia*

Resume. Initially, COVID-19 was not expected to lead to serious late onset complications. However, as the pandemic has evolved, the manifestations of the long-term effects of coronavirus infection have increased significantly, and the term “Post-COVID Syndrome” has gained acceptance in the scientific and medical communities. Clinical symptoms of post-COVID syndrome significantly reduce the quality of life of patients and their performance. Patients, who have had COVID-19, have disorders of the immune-inflammatory response and hematopoiesis for a long period of time, which may be the cause of the manifestations of this syndrome.

Keywords: Post-COVID syndrome, COVID-19, hematological status

Новая коронавирусная инфекция, впервые выявленная в Китае в конце 2019 года, быстро распространилась по планете, вызвав пандемию. По данным Всемирной организации здравоохранения, более шести миллионов человек погибло с начала пандемии к концу марта 2022 года в следствии COVID-19 и его осложнений [1]. После перенесённой коронавирусной инфекции большинство пациентов возвращаются к состоянию здоровья до инфицирования SARS-CoV-2, однако по данным опубликованных докладов до 80% пациентов наблюдают длительные расстройства здоровья на протяжении от нескольких недель до нескольких месяцев после перенесенного COVID-19 [5,16]. Также у многих

пациентов после перенесённой острой стадии заболевания наблюдаются отклонения показателей крови на протяжении недель и месяцев [2,18]. Долгосрочные последствия COVID-19 для здоровья остаются в значительной степени неясными, особенно для пациентов с нетяжелой стадией заболевания.

В нашем исследовании мы пытаемся выявить возможные гематологические нарушения у пациентов с постковидным синдромом, так как систематическое изучение последствий после перенесённого острого COVID-19 необходимо для разработки основанного на фактических данных междисциплинарного командного подхода к уходу за такими пациентами и определения приоритетов исследований. Всестороннее понимание потребностей пациентов в уходе после острой фазы поможет в правильном ведении таких пациентов с минимальным риском развитием долгосрочных последствий для здоровья, а также способствует развитию инфраструктуры для клиник COVID-19, которые будут оборудованы для оказания комплексной многопрофильной помощи.

1. Современное определение состояния здоровья, после перенесённой коронавирусной инфекции (МКБ –U 09.9).

В начале пандемии коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), объявленной в марте 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), никто не предполагал, что это заболевание может привести к серьёзным хроническим последствиям. Тем не менее обсуждение длительных последствий коронавирусной инфекции начало набирать обороты сначала среди групп социальной поддержки, а затем термин «Long COVID» (или «post-COVID-19 syndrome») начал получать признание в научном и медицинском сообществах [2,4,6,7,9].

На данный момент согласно определению, ВОЗ от 06.10.21 состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3].

На основании современной литературы патологии здоровья, ассоциированные с перенесённой коронавирусной инфекцией, делятся на две категории [4]:

1. Подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и аномалии, присутствующие в течение 4–12 недель после острого течения COVID-19;

2. Хронический или поздний пост-COVID-19 синдром, который включает симптомы и аномалии, сохраняющиеся или присутствующие после 12 недель от начала COVID-19 и не связанные с альтернативными диагнозами.

2. Современное состояние проблемы долгосрочных последствий после перенесенного COVID-19.

По данным исследований, после 60-ти дней от постановки диагноза лишь 12,6% пациентов после перенесённой коронавирусной инфекции не имели никаких симптомов, связанных с COVID19, в то время как у 32% были 1 или 2 симптома, а у 55% было 3 или более. Ни у одного из пациентов не было лихорадки или каких-либо признаков, или симптомов острого заболевания. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% больных. Большая часть людей, по-прежнему, сообщала об усталости (53,1%), одышке

(43,4%), боли в суставах (27,3%) и боли в груди (21,7%) [5]. Согласно данным другого исследования, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдались стойкие симптомы у 41% исследуемых через сто дней от перенесенного заболевания [15]. В другой исследовательской работе были отмечены стойкие последствия, связанные с неврологической и когнитивной дисфункцией у не госпитализированных пациентов, инфицированных COVID-19. Основными неврологическими симптомами были спутанность сознания (81%), головная боль (68%), онемение/покалывание (60%), дисгевзия (59%), anosmia (55%) и миалгия (55%) [6]. Так же были задокументированы менее распространенные симптомы такие как: озноб, гиперемия, боль в ушах и нарушение зрения, связанные с длительным течением COVID [11]. По данным систематического обзора посвященному долгосрочному COVID-19, остаточные явления могут затрагивать практически все органы и системы и проявляться кожными, респираторными, сердечно-сосудистыми, костно-мышечными, психическими, неврологическими и почечными поражениями [9]. Некоторые исследователи выделяют два основных паттерна симптомов при долгосрочном COVID-19 [10]:

- утомляемость, головная боль и жалобы на органы верхних дыхательных путей (одышка, боль в горле, постоянный кашель и потеря обоняния)
- мультисистемные жалобы, включая постоянную лихорадку и гастроэнтерологические симптомы

Согласно данным метаанализа направленного на выявление исследований, оценивающих долгосрочные последствия COVID-19, наблюдалось, что у 80% инфицированных пациентов с SARS-CoV-2 развился один или несколько длительных симптомов. Пятью наиболее распространенными симптомами были усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%). В исследование включено 47 910 пациентов (возраст 17–87 лет). Включенные исследования определили длительный COVID как период от 14 до 110 дней после вирусной инфекции [16]. В рассмотренной литературе выявлено в общей сложности 55 долгосрочных эффектов, связанных с COVID-19. Большинство эффектов соответствовало клиническим симптомам, таким как утомляемость, головная боль, боль в суставах, anosmia, агевзия и т. д. Кроме того, присутствовали такие заболевания, как инсульт и сахарный диабет [16].

Постковидный синдром создает огромные проблемы для мирового здравоохранения. Так как значительная часть пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, страдает от снижения качества жизни, а некоторые из них теряют работоспособность [14]. В крупнейшем глобальном исследовании по этому вопросу, в котором приняли участие 3762 пациента с длительным течением COVID-19 из 56 стран, было обнаружено, что почти половина из них через 6 месяцев после заражения по-прежнему не могут работать полный рабочий день, в основном из-за усталости, недомогания после физической нагрузки, и когнитивной дисфункции [23]. Это особенно актуально, учитывая, что на начало мая 2022-ого года по официальным данным коронавирусную инфекцию перенесли более 500 000 000 человек [1]. Также это состояние плохо изучено, поскольку оно встречается у перенесших COVID-19 любой степени тяжести, в том числе у не госпитализированных молодых людей [12]. Ещё одной важной особенностью постковидного синдрома является то, что он может поражать детей перенесших бессимптомную коронавирусную инфекцию

[13].

Дополнительные данные и исследования, проводимые междисциплинарными группами, имеют решающее значение для понимания причин, механизмов и рисков для разработки профилактических мер, методов реабилитации и стратегий клинического ведения пациентов, перенесших COVID-19. Существует потребность в дополнительной информации о перспективных исследованиях, для лучшей оценки естественного течения инфекции COVID-19. С клинической точки зрения врачи должны знать о симптомах, признаках и биомаркерах, присутствующих у пациентов, ранее инфицированных COVID-19, чтобы своевременно оценивать, выявлять и останавливать длительное прогрессирование COVID-19 и минимизировать риск хронических эффектов.

3. Предполагаемые патофизиологические механизмы в развитии постковидного синдрома

Поскольку SARS-CoV-2 является респираторным вирусом, он поражает легочную ткань. Позже появились данные о том, что SARS-CoV-2 может инфицировать человеческий мозг [25]. Эти результаты позволили получить представление о патогномичных симптомах anosmia (потеря обоняния) и ageusia (потеря вкуса), а также о других неврологических проявлениях COVID-19, включая судороги, энцефалопатию и другие. В этом исследовании так же продемонстрировали, что SARS-CoV-2 может нацеливаться на популяции клеток-предшественников нейронов. В связи с этим восстановление обонятельной функции и других неврологических проявлений может быть неполным и поздним, так как нейральные клетки-предшественники могут быть инфицированы SARS-CoV-2.

Так как ворота для инвазии новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) в клетки человека-хозяина проходят через трансмембранный рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Исследователи из Луизианы проанализировали экспрессию ACE2 в 85 тканях человека и обнаружили, что помимо сильной экспрессии ACE2 в дыхательных, пищеварительных, почечно-выделительных и репродуктивных клетках, высокая экспрессия ACE2 также была обнаружена в миндалевидном теле, коре головного мозга и стволе мозга. Самый высокий уровень экспрессии ACE2 был обнаружен в варлиевом мосту и продолговатом мозге в стволе головного мозга человека, содержащем медуллярные дыхательные центры головного мозга, что может частично объяснить появление у многих пациентов с CoV-19 тяжелого респираторного дистресс-синдрома [26].

Рецептор ACE2 также экспрессируется в клетках эндотелия сосудов. В условиях инфекции SARS-CoV-2 мембраносвязанный ACE2 интернализуется, что приводит к снижению плотности рецепторов (рис. 1). Поскольку ACE2 отвечает за превращение Ang II в ангиотензин 1-7, потеря плотности рецепторов ACE2 и снижение активности ACE2 приводит к накоплению Ang II. В свою очередь, повышенное связывание Ang II с рецептором Ang II типа 1 запускает сигнальный каскад, который приводит к фосфорилированию ADAM-17 и повышению каталитической активности. Активированный ADAM-17 увеличивает выделение ACE2, что приводит к дальнейшему снижению клиренса Ang II, усилению воспалительных реакций, опосредованных Ang II, и порочному циклу положительной обратной связи [27].

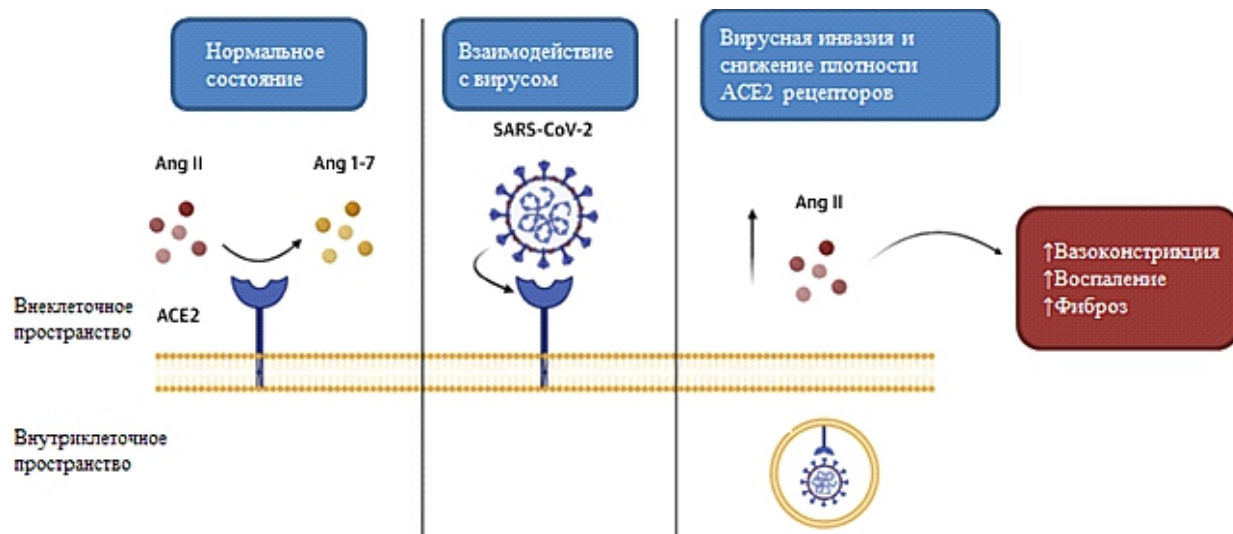


Рис. 1 Механизм взаимодействия SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2[27].

Описаны случаи развития иммунных патологий, ассоциированных с инфицированием SARS-CoV-2, таких как появление мультисистемного воспалительного синдрома, развитие и ухудшение течения ревматоидного артрита, развитие болезни Кавасаки у детей [8]. Предполагаемый молекулярный механизм развития воспалительного повреждения заключается в формировании специфического цитокинового профиля, который обусловлен несколькими факторами: индукция продукции интерферона, секреция интерлейкинов (ИЛ) 2 и 7, а также стимуляция активации гранулоцитов и продукции фактора некроза опухоли (ФНО), что вызывает внутрисосудистое гипервоспаление с изменениями ангиогенеза и коагуляции [27]. Вирусная инфекция приводит к избыточной иммунологической реакции, прямо или косвенно поражающей сердечно-легочную систему. При этом гематологические изменения, вызванные воспалением сосудов, создают микросреду для формирования тромбоза, поражающей другие жизненно важные органы, такие как нервная система, желудочно-кишечный тракт, печень и почки.

Огромную роль в развитии астенического синдрома после коронавирусной инфекции играет развитие постковидной анемии. Предполагают два возможных пути, посредством которых метаболизм железа может быть вовлечен в патофизиологию COVID-19(рис 2) [26].

- Путь 1: вирус вызывает гипоксию посредством прямого воздействия на дыхательную систему, изменяя воспалительную реакцию, приводящую к анемии.
- Путь 2: врожденная иммунная система может стремиться снизить биодоступность железа, чтобы предотвратить увеличение вирусной нагрузки в острой фазе инфекции. Это приводит к активации гепсидина, секвестрации железа внутри клеток, повышению уровня ферритина и снижению гемоглобина, что приводит к гипоксии.

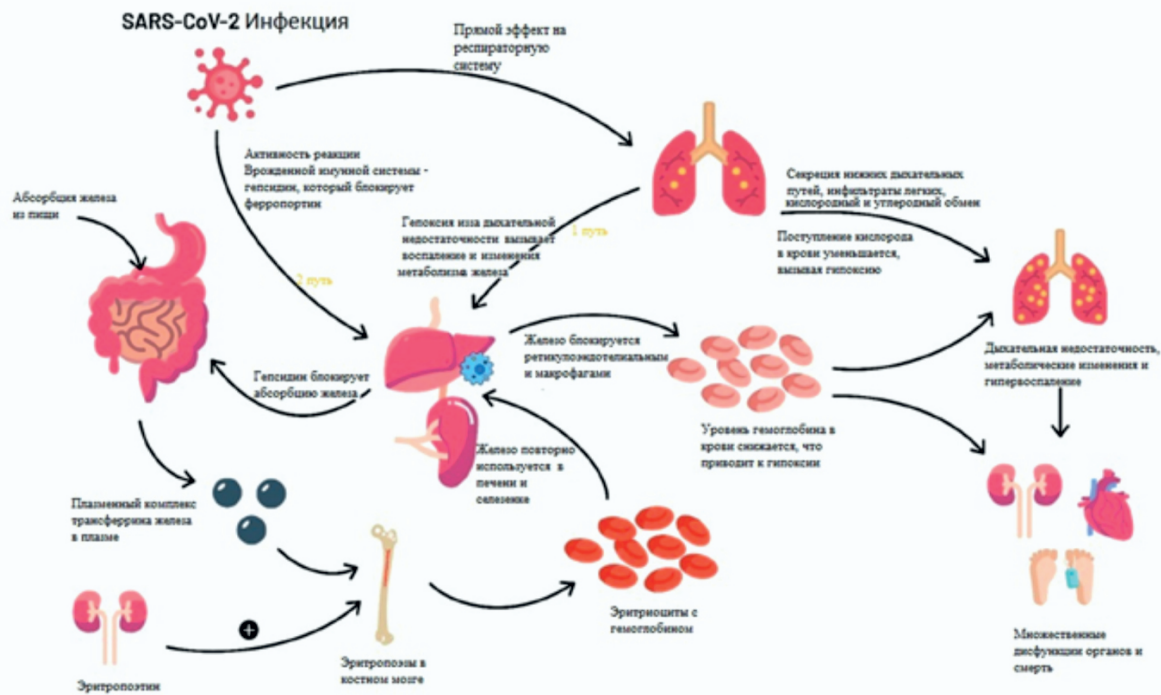


Рис. 2 Патогенез развития анемии в следствии COVID19 [26].

4. Роль гематологических показателей в исследовании постковидного синдрома

Огромное значение имеют остаточные изменения показателей крови. Еще в 2020 году публиковалось предложение обращать особое внимание на маркеры воспаления периферической крови, такие как соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, С-реактивный белок, D-димер, сывороточный ферритин [7]. Так как есть необходимость в создании глобальной клинической базы для тщательного системного подхода к оценке и ведению пациентов, перенесших COVID-19.

Исследование 120-ти пациентов, перенесших COVID-19, среди которых средний возраст составляет 38,29 лет, а доля мужчин составляет 55,6%, показало, что у таких пациентов наблюдаются более высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), D-димера. Также аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) были значительно повышены в отличие от сывороточного альбумина, который был снижен у пациентов после острой инфекции COVID-19[2]. Согласно ещё одной научной работе, в которой исследовался гематологический профиль 75-ти пациентов, через 60 дней от выписки из стационара, высокие концентрации ферритина и D-димера наблюдались в 100% случаев. Кроме того, у многих пациентов были клинически значимые низкие уровни гемоглобина (87% пациентов) и альбумина (72%), а также повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (73%) и СРБ (73%) [18].

В исследовании, опубликованном в журнале биофизики было проанализировано более четырех миллионов клеток крови 17 пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, 24 добровольцев, здоровых от инфекционных или воспалительных заболеваний, и 14 выздоровевших пациентов с COVID-19. Они обнаружили значительные изменения в жесткости лимфоцитов, размере моноцитов, размере и деформируемости нейтрофилов, а также неоднородность деформации и размера эритроцитов [21]. Хотя некоторые из этих

показателей восстановились до нормальных значений после госпитализации, другие сохранялись в течение нескольких месяцев после выписки из больницы. Таким образом было обнаружено, что гетерогенность эритроцитов у выздоровевших пациентов не полностью снизилась до уровня здоровых доноров. Измененные физические свойства циркулирующих клеток крови могут вызывать механическое напряжение и нарушать функцию селезенки по фильтрации аномальных эритроцитов. Эти явления могут способствовать долгосрочным проблемам, с которыми сталкиваются многие пациенты с COVID-19. Поскольку зрелые эритроциты не могут синтезировать новые белки для замены поврежденных, а средняя продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней, некоторые авторы предполагают, что циркуляция необратимо поврежденных эритроцитов с нарушенной функцией может способствовать долгосрочным последствиям COVID-19[22].

Существует исследование, которое показывает, что образцы плазмы пациентов с постковидным синдромом долгое время содержат большие аномальные амилоидные отложения. Они также показывают, что эти микросгустки устойчивы к фибринолизу по сравнению с плазмой контрольной группы и СД2 даже после трипсинизации [24]. Авторы предполагают, что при постковидном синдроме может помочь соблюдение постоянного режима антикоагулянтной терапии для поддержки функции фибринолитической системы.

У некоторых пациентов, перенесших COVID-19, могут наблюдаться пролиферативные изменения. Было исследовано 3812 реконвалесцентных доноров плазмы, при лабораторном скрининге у 21 донора выявлен эритроцитоз с уровнем гемоглобина более 18 г/дл [17]. Общий анализ крови повторяли через 30 минут после регидратации. Даже после введения жидкости у восьми доноров не было обнаружено изменений показателей гемоглобина и гематокрита, что было классифицировано как изолированный эритроцитоз. У всех доноров не было симптомов в течение как минимум 28 дней до донорства. Ни один из них не имел семейного анамнеза гематологических заболеваний (истинная полицитемия и злокачественные новообразования).

5. Особенности обмена железа и уровня гепсидина у пациентов с постковидным синдромом.

Особое значение имеет повышенный уровень концентрации ферритина в крови, так как в последнее десятилетие активно развивалась концепция ферроптоза, согласной которой перегрузка железом приводит к апоптозу клеток, связанному с усилением окислительного стресса и перекисным окислением липидов [19]. Существует ряд исследователей, которые считают, что шиповидные белки коронавируса могут модулировать эффект человеческого белка гепсидина, который регулирует поступление железа в кровь, так как целенаправленный и ограниченный поиск последовательности белков выявил потенциальное сходство последовательностей между менее изученным богатым цистеином цитоплазматическим доменом шиповидных белков коронавируса и белком гепсидином позвоночных [20].

Это имеет большое значение у пациентов с дефицитом железа, так как использование ферритина для диагностики дефицита железа может быть проблематичным у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в связи с тем, что у них может быть нормальный или высокий уровень ферритина несмотря на очень низкие запасы железа. Однако данный

механизм не объясняет причины длительного повышения концентрации ферритина в крови у пациентов с постковидным синдромом, после достоверной эрадикации SARS-CoV-2. Необходимо продолжать исследования в этом направлении, чтобы установить патофизиологические механизмы возникновения данного состояния и создать комплексный многопрофильный подход для лечения и ведения таких пациентов.

Хорошо показано, что вирус COVID сверхэкспрессирует некоторые ключевые биомаркеры воспалительного каскада, одним из которых является гепсидин. Есть предположение, что некоторые симптомы заболевания COVID могут быть связаны с эффектом гепсидина и дисбалансом железа. Некоторые исследователи так же считают, что гепсидин может являться одной из причин гиперкоагуляции у больных с постковидным синдромом, так как перегрузка железом может привести к гибели клеток в результате ферроптоза и выбросу в кровоток свободного железа, которое, в свою очередь, оказывает токсическое и прокоагулянтное действие [29].

У многих пациентов перенесших коронавирусную инфекцию наблюдается достоверное снижение гемоглобина. Количество гемоглобина и ферритина являются важными прогностическими критериями. Уровень гемоглобина на фоне коронавирусной инфекции был ниже у пожилых пациентов, пациентов с диабетом, гипертонией и общими сопутствующими заболеваниями, а также госпитализированных в реанимацию. Уровень ферритина был выше у более возрастных пациентов, пациентов с гипертонией и достоверно коррелировал с долей смертности. По сравнению со случаями средней тяжести, тяжелые случаи COVID-19 имели более низкий уровень гемоглобина и количество эритроцитов и более высокий уровень ферритина [28].

Исходя из вышеизложенного, до настоящего времени окончательно не определен патогенез развития постковидного синдрома, а также гематологических нарушений у пациентов перенесших COVID-19. Данная работа позволит лучше понять гематологический статус таких пациентов и разобраться в возможных патофизиологических механизмах.

Литература.

1. Всемирная организация здравоохранения [Coronavirusdisease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update] URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Gameil MA, Marzouk RE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. // Egypt Liver J., 2021, Vol. 11, No. 1, P. 74.
3. Всемирная организация здравоохранения [Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г.] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>.
4. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. // Nat Med, 2021, Vol. 27, No. 4, P. 601-615.
5. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. // JAMA, 2020, Vol. 324, No. 6, P. 603-605.
6. Graham, E. L., Clark, J. R et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers.” // Annals of Clinical and Translational Neurology, 2021, Vol. 8, No. 5, P. 1073–1085.

7. Wijeratne, T., Crewther, S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. // *Journal of the Neurological Sciences*, 2020, Vol. 15, No. 419, P. 117179.
8. Pérez-Gómez HR, Morfin-Otero R. et al. The Multifaceted Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome during the SARS-CoV-2 Pandemic. // *Pathogens*, 2022, Vol. 11, No. 5, P. 556.
9. Akbarialiabad, H., Taghrir, M. H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. // *Infection*, 2021, Vol. 49, No. 6, P. 1163-1186.
10. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of Long COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID Symptoms Study App // *MemedRxi*, 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v2>.
11. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. // *Thorax*, 2021, Vol. 76, No. 4, P. 405.
12. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. // *BMJ Open*, 2021, Vol. 11, No. 3: e048391.
13. Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D, et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with Long COVID: a survey of 510 children. // *Future Microbiol*, 2022, No. 17, P. 577-588.
14. Belli, S., Balbi, B., Prince et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. // *European Respiratory Journal*, 2020, Vol. 15, No. 4, P. 15.
15. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. // *Eur Respir J.*, 2021, Vol. 57, No. 4, P. 29.
16. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. // *Scientific Reports*, 2021, Vol. 11, No. 1, P. 9.
17. Maheshwari, A., Priya, G., & Bajpai, M. . Isolated erythrocytosis: A consequence of COVID-19 induced hypoxia. // *International Journal of Laboratory Hematology*, 2021, Vol. 44, No. 1, e44-e45.
18. Pasini E, Corsetti G, Romano C. et al. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. // *Front Med (Lausanne)*, 2021, Vol. 8, No. 22.
19. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. // *Free Radic Biol Med*, 2019, Vol. 133, P. 130-143.
20. Ehsani S. COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. // *Biol Direct*, 2020, Vol. 15, No. 1, P. 19.
21. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. // *Biophys J*, 2021, Vol. 20, No. 14, P. 120.
22. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M. et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. // *J Proteome Res.*, 2020, Vol. 6, No. 11, P. 19.

23. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? // Front Med (Lausanne), 2021, Vol. 7.
24. Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C. et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. // Cardiovasc Diabetol, 2021, Vol. 20, No. 172.
25. Zhang BZ, Chu H, Han S. et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. // Cell Res., 2020, Vol. 30, No. 10, P. 928-931.
26. Lukiw, W.J., Pogue, A. Hill, J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. // Cell Mol Neurobiol, 2022, Vol. 42, No. 1, P. 217–224.
27. Giustino, G., Pinney, S. P., et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. Journal of the American College of Cardiology, 2020, Vol. 76, No. 17, P. 2011–2023.
28. Taneri, P. E., Gómez-Ochoa, S. A., et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Epidemiology, 2020, Vol. 35, No. 8, P. 763-773
29. Banchini F, Vallisa D, Maniscalco P, Capelli P. Iron overload and Hcpidin overexpression could play a key role in COVID infection, and may explain vulnerability in elderly, diabetics, and obese patients. Acta Biomed. 2020 Sep 7;91(3):e2020013. doi: 10.23750/abm.v91i3.9826. PMID: 32921750; PMCID: PMC7716981.

УДК: 616.24–002–092

Мирошников А. Ю., Пасынков Е. Е., Рамазанова К. И.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. С целью обобщения современных взглядов на патогенез саркоидоза был проведён научный обзор литературы. В ходе данного обзора выяснено, что наиболее достоверной этиологической теорией является воздействие окончательно не установленных экзогенных факторов на организм, имеющий определённую генетическую предрасположенность. В рамках идентификации генетических факторов выделен ряд распространенных в научной литературе вариантов полиморфизма отдельных генов. Также в рамках обзора выделены отдельные группы населения, среди которых преобладает данная патология и варианты её течения.

Ключевые слова: саркоидоз, неказеозные гранулёмы, легочный фиброз, генетические факторы, патогенез.

Miroshnikov A. Yu., Pasyukov E. E., Ramazanova K. I.

CURRENT VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF PULMONARY SARCOIDOSIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. In order to summarize current views on the pathogenesis of sarcoidosis, a scientific review of the literature was conducted. During this review, it was found that the most reliable etiologic theory is the impact of unidentified exogenous factors on the organism with a certain genetic predisposition. As part of the identification of genetic factors, a few variants of polymorphism of individual genes common in the scientific literature have been identified. Also, within the framework of the review, certain population groups, among which this pathology and variants of its course are prevalent, are highlighted.

Keywords: sarcoidosis, noncaseating granulomas, pulmonary fibrosis, genetics factors, pathogenesis.

Саркоидоз – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул без некроза, мультисистемным поражением различных органов и тканей, преимущественно внутригрудных лимфатических узлов, легких, реже других органов. Саркоидоз поражает людей всех этнических групп, но чаще встречается у афроамериканцев и скандинавов. Может встречаться в любом возрасте, но среди лиц с данной патологией преобладает возрастная группа от 30 до 50 лет. Клинические проявления могут варьировать от бессимптомного течения до появления прогрессирующей дыхательной недостаточности и/или поражения другого органа или системы. Отсутствие какого-либо одного специфического и чувствительного метода в диагностике данного заболевания требует сочетания клинических и рентгенологических данных в дополнение к гистологическим признакам неказеозных гранул с исключением любых других потенциальных причин таких гистологических результатов.

Цель работы. Обобщить существующие данные литературы по патогенезу саркоидоза легких.

Методы исследования. Для достижения цели нами был выполнен анализ современных научных работ, в которых рассматривается патогенез данного заболевания. Научные статьи представлены в базе данных PubMed, КиберЛенинка.

Полученные результаты. Большинство исследований подтверждает теорию участия иммунной составляющей в патогенезе. Распространённость саркоидоза среди населения Российской Федерации изучена недостаточно и варьируется от 8 до 47 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от региона. Факторы риска саркоидоза окончательно не установлены. На данный момент времени основной этиологической теорией является воздействие окончательно не установленных экзогенных (инфекционные заболевания в анамнезе, профессиональные вредности, факторы окружающей среды) и/или эндогенных факторов (генетическая предрасположенность) на организм с формированием неказеозных гранул в различных органах [2,4].

При саркоидозе происходит избыточное высвобождение цитокинов и хемокинов, продуцируемых клетками иммунной системы в следствие их гиперактивации. Это могут

быть как клетки врождённого иммунитета, так и адаптивного. Установлено, что при саркоидозе Th1 вызывает клеточно-опосредованные иммунные ответы, при которых наблюдается привлечение и активация различных макрофагов. Хемокины и цитокины привлекают и активируют воспалительные клетки и определяют поляризацию клеток CD4+. Фактор некроза опухоли А имеет решающее значение при гранулематозном воспалении. В 70% случаев саркоидоз протекает в относительно доброкачественных формах. В «далеко зашедших» же случаях полноценного прекращения воспалительной реакции не происходит и как следствие приводит к хроническому течению заболевания и прогрессирующему фиброзу лёгких [1,12]. На данный момент выделены гены предикторы развития саркоидоза, мутация которых приводит к повышению риска его развития. В частности, исследователи обнаружили, что у пациентов с саркоидозом, несущих СС-генотип GREM1, риск развития фиброза повышался в 6,4 раза, что обуславливало более яркую клиническую симптоматику. Было показано, что пациенты, несущие полиморфизм 2104Т (702W) гена CARD15, с большей вероятностью имели IV рентгенологическую стадию заболевания при 4-летнем наблюдении. Некоторые исследования связывают развитие саркоидоза со способностью Treg (Т – регуляторные лимфоциты) подавлять эффекторные CD4+ Т-клетки [8,9].

Как бы то ни было, все вышеописанные процессы по мнению исследователей приводят к образованию специфических саркоидных гранул в тканях организма. Саркоидная гранулёма является неказеофицированным, эпителиоидно-клеточным образованием. CD4 + Т-хелперные клетки вкраплены в гранулему, в то время как CD8 + Т-клетки, регуляторные Т-клетки, фибробласты и В-клетки окружают периферию. Эта гетерогенная клеточная популяция способствует возникновению и прогрессированию заболевания. При саркоидозе пораженные органы демонстрируют интенсивный иммунный ответ, но в то же время устанавливается состояние иммунной анергии, на что указывает сниженная гиперчувствительность замедленного типа к туберкулину и общим антигенам [10].

Кроме того, гранулема претерпевает разные стадии формирования: гиперпластическую, гранулематозную и фиброногиалинозную. Для саркоидоза в основном характерна гранулематозная стадия, которая характеризуется многочисленными однотипными гранулемами, четко отграниченными от здоровой ткани [3,8].

В случае хронического саркоидоза индуцируется перепроизводство коллагена в области гранулем, что в итоге вызывает фиброз и замещение легочной ткани соединительной тканью. Фиброзные изменения начинаются на периферии гранулем и распространяются центрально. Широко обсуждается роль Th2 в прогрессировании саркоидоза. У пациентов также наблюдалось увеличение экспрессии мРНК IL-13, который является одним из ключевых цитокинов Th2-клеток в периферической крови. Исследования на животных и тесты образцов тканей, полученных от пациентов с саркоидозом, показали, что избыточная продукция цитокинов Th2 была связана с активацией и дифференцировкой тканевых макрофагов с преимущественным образованием клеток M2. Эти клетки способствуют развитию и поддержанию очагов хронического воспаления тканей, формированию гранулемы и фиброза [5,6].

Поляризация M2 макрофагов связана с усиленной презентацией антигена регуляторных Т-клеток, что приводит к снижению концентрации IFN-γ и повышению концентрации IL-

10 при стимуляции. Кроме того, IL-13 обладает противовоспалительными свойствами, включая подавление высвобождения TNF- α . Однако, IL-13 может стимулировать макрофаги к высвобождению трансформирующего фактора роста – β [7].

К основным клиническим проявлениям саркоидоза лёгких относят одышку. В одном из проведённых исследований отмечается, что её проявление напрямую связано с возрастом. Одышка чаще отмечалась у пожилых людей в сравнении с молодыми – у 38,3 против 23,8%, а рентгенографическая IV стадия – у 6,4 против 1,6% соответственно [12]. У пожилых пациентов ремиссия наблюдалась реже. Как следствие фиброза, уменьшение объёма функциональной лёгочной ткани в случае прогрессирования фиброза закономерно приводит к развитию хронической дыхательной недостаточности. Наиболее частым осложнением является легочная гипертензия и хроническая аспергиллезная болезнь с кровохарканьем. Эксперты констатировали, что кашель и одышка при физической нагрузке характерны для запущенного саркоидоза и, как правило, сопровождаются выделением мокроты вследствие сопутствующей бронхоэктазии или аспергиллезной инфекции [1,8].

Выводы. Саркоидоз является малоизученным системным заболеванием, вызывающим много диагностических вопросов, именно из-за этого до сих пор ведутся споры касательно его этиологии и патогенеза. Дальнейшее изучение данной патологии необходимо для обоснования клинических рекомендаций и предоставления более качественных доказательств для выбора схем лечения. Расширение знаний об этиологии и патофизиологии может однажды привести к профилактике или излечению от саркоидоза. Ориентируясь на данный обзор литературы, можно сделать вывод, что в последние несколько лет исследователи заметно продвинулись в изучении данной патологии. В частности, было выдвинута масса теорий касательно иммунологической составляющей патогенеза. Будущие методы лечения, вероятно, будут включать профилактику воздействия, обработку антигеном, смягчение гранулематозного воспаления и прерывание фиброзных путей.

Литература

1. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения / Визель А. А [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – №. 1. – С. 61-73. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibroziruyuschiy-sarkoidoz-ot-ponimaniya-k-perspektive-lecheniya> (дата обращения: 20.10.2023).
2. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / Визель А. А., Визель И. Ю., Амиров Н. Б // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. – №. 5. – С. 66–73. – URL: https://www.researchgate.net/publication/322281023_EPIDEMIOLOGY_OF_SARCOIDOSIS_IN_THE_RUSSIAN_FEDERATION (дата обращения: 20.10.2023).
3. Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких / Тусупбекова М. М [и др.] // Медицинские новости. – 2016. – №. 9. – С. 60–62. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-verifikatsiya-sarkoidoza-s-drugimi-granulematoznymi-porazheniyami-legkih> (дата обращения: 20.10.2023).

4. A concise review of pulmonary sarcoidosis / Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A – DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183(5). – P. 81. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037016> (date of the application: 21.10.2023).
5. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis / Pleiades T I., Shono M., Kamada M. Espinoza J. L. – DOI: 10.1186/s12929-019-0537-6 // J Biomed Sci. – 2019. – Vol. 26(1). – P. 45. – URL: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0537-6> (date of the application: 21.10.2023).
6. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine / Landi C., Carleo A., Cillis G., Rottoli P. – DOI: 10.1080/14789450.2018.1528148 // Expert Review of Proteomics. – 2018. – Vol. 15(10). – P. 829-835. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251559> (date of the application: 28.10.2023).
7. Sarcoidosis: Progression to the chronic stage and pathogenic based treatment (narrative review) / Malkova A [et al.] – DOI: 10.3389/fmed.2022.963435 // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 963435. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.963435/full> (date of the application: 28.10.2023).
8. Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art / Polverino F., Balestro E., Spagnolo P. – DOI: 10.3390/jcm9082363 // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9 (8). – P. 2363. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722050> (date of the application: 28.10.2023).
9. Genetics in sarcoidosis / Spagnolo P., Maier L. A. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000798 // Current opinion in pulmonary medicine. – 2021. – Vol. 27(5). – P. 423-429. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175860> (date of the application: 28.10.2023).
10. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis / Talmadge E. K., Kevin R. F [et al.] – DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 176(7). – P. 636-43. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200703-463PP> (date of the application: 03.11.2023).
11. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis / Thillai M [et al.] - DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214348 // Thorax. – 2021. – Vol. 76 (1). – P. 4-20. – URL: <https://thorax.bmj.com/content/76/1/4> (date of the application: 03.11.2023).
12. Elderly sarcoidosis: a comparative study from a 42-year single-centre experience / Rubio-Rivas M., Corbella X., Mañá J. – DOI: 10.1016/j.rmed.2019.03.013 // Respiratory Medicine. – 2019. – Vol. 152. – P. 1-6. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128602> (date of the application: 03.11.2023).

УДК 616.12–008.3–07:616.9:612.42

Михалев С.В., Харин С. В., Коннов В.А., Бурдиенко Т.О., Степанова М.О., Гайдукова Т.В.

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ И ИХ СУБПОПУЛЯЦИЙ У
БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Ишемическая болезнь сердца признается иммунозависимым заболеванием, с преимущественной активацией Т-клеточного звена иммунной системы. Однако до сих пор мало данных о том, как связаны ишемическая болезнь сердца и COVID-19. Цель работы заключалась в оценке числа лимфоцитов, и их основных субпопуляций у больных со стабильной стенокардией, имеющих диагноз: Новая коронавирусная инфекция. Показано, что у больных, страдающих стабильной стенокардией наблюдается уменьшение числа лимфоцитов, в большей степени за счет Т-лимфоцитов. COVID-инфекция усугубляет иммунологические сдвиги у лиц с атеросклеротическим процессом, проявляющиеся развитием лимфопении за счет всех изучаемых типов лимфоцитов.

Ключевые слова: лимфоциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, натуральные киллеры, стабильная стенокардия, COVID-19.

Mikhalev S.V., Kharin S.V., Konnov V.A., Burdienko T.O., Stepanova M.O., Gaidukova T.V.

**STUDY OF THE NUMBER OF LYMPHOCYTES AND THEIR SUBPOPULATIONS
IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA DUE TO COVID-19 DISEASE**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. Coronary heart disease is recognized as an immune-dependent disease, with predominant activation of the T-cell component of the immune system. However, there is still little data on how coronary heart disease and COVID-19 are linked. The purpose of the work was to assess the number of lymphocytes and their main subpopulations in patients with stable angina pectoris diagnosed with a new coronavirus infection. It has been shown that in patients suffering from stable angina there is a decrease in the number of lymphocytes, largely due to T-lymphocytes. COVID infection aggravates immunological changes in people with atherosclerotic process, manifested by the development of lymphopenia due to all types of lymphocytes studied.

Key words: lymphocytes, T-lymphocytes, B-lymphocytes, natural killer cells, stable angina, COVID-19.

Актуальность COVID-19, вызванный штаммом коронавируса, известным как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), затронул миллиарды людей []. Коморбидные заболевания наблюдались у большого процента пациентов с COVID-19 [2], с преобладанием патологии сердечно-сосудистой системы [3-4]. Пациенты с COVID-19 с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, имели более тяжелые осложнения и более высокий уровень смертности [4]. В различных исследованиях, посвященных роли сердечно-сосудистых

заболеваний во время эпидемий респираторных вирусов, люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями были связаны с повышенным риском респираторных инфекций, включая грипп [5-6].

Показано, что у пациентов с ИБС и COVID-19 наблюдалось более выраженное увеличение D-димера, повышение тропонина, рост уровня ферритина и СРБ [13, 20]. Результаты исследования Кермани-Алгораиши [10] позволяют предположить, что COVID-19, особенно в тяжелых формах, может играть роль в прогрессировании и развитии острых коронарных синдромов, особенно ИМпST, при повышенной тромбогенности.

Ишемическая болезнь сердца признается иммунозависимым заболеванием, с преимущественной активацией Т-клеточного звена иммунной системы.

Однако до сих пор мало данных о том, как связаны ишемическая болезнь сердца и COVID-19.

Цель работы заключается в оценке числа лимфоцитов, и их основных субпопуляций у больных со стабильной стенокардией, имеющих диагноз: Новая коронавирусная инфекция.

Материалы и методы.

В исследование включены 3 группы пациентов. Контрольную группу составили здоровые лица, проходившие обследование в 2018 году, 2 группа – это больные с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия III ФК, осложнения: НК II А, III ФК (28 человек), проходившие медицинский осмотр на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница» в 2018 году.

3 группа – это больные с установленным диагнозом «COVID-инфекция» и проходившим лечение на базе моногоспиталя с июня по август 2020 года, развёрнутого на базе ГУЗ «Городской Клинической больницы города Читы», имеющие преморбидный фон в виде стабильной стенокардии (60 человека).

Стационарное обследование всех пациентов проводилось по единому алгоритму, который включал в себя лабораторные и инструментальные исследования: коагулограмму, общий анализ крови, биохимические показатели крови, общий анализ мочи, эхокардиографию.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия 20 января 2022 года, протокол №119.

Забор крови осуществлялся на 6-10 день заболевания. Участвующим в исследовании лицам была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, при этом у 39% пациентов не было зарегистрировано изменений со стороны легких. У 19 % от общего числа болеющих было поражено 1/4 часть легочной ткани. Повреждение половины дыхательной поверхности отмечалось у 32% инфицированных COVID-19. Оставшиеся 7% имели отметку «КТ4» в заключениях. Возраст обследуемых находился в диапазоне от 26 до 98 лет, из них 69 % было мужчин, а 31% составляли женщины. Выбранные для исследования пациенты имели различную клиническую степень тяжести течения заболевания – 45% легкую, 41% средней степени и 14% тяжелое течение.

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли стандартным методом прямого трехпараметрического иммунофлюоресцентного окрашивания цельной крови с использованием коммерческого лизирующего/фиксирующего раствора VERSALYSE/IOTest 3 (Beckman Coulter) и панели моноклональных антител IOTest (Beckman Coulter).

Контрольные пробы инкубировали с иммуноглобулинами мечеными флуорохромами (FITC, PC7, APS) соответствующего изотипа-мышинные IgG1, IgM IOTset (Beckman Coulter). Цитофлюорометрию осуществляли на проточном цитофлюориметре <Cytomics FC-500> (Beckman Coulter, USA), при этом регистрировали суммарно не менее 10000 событий. Данные анализировали с помощью программы CXP Cytometer (Beckman Coulter).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллиса программой Jamovi (version 2.4). Результаты представлены как медиана (Me), и процентиля (25; 75). Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты

Показано, что число лимфоцитов у больных стабильной стенокардией снижено, причем с вовлечением всех основных фракций (табл. 1). Это свидетельствует о вовлеченности и адаптивного, и клеточного звеньев иммунной системы в текущий хронический системный иммунопатологический процесс воспалительный процесс этой группы пациентов [23]. У пациентов с COVID-инфекция, имеющих в качестве преморбидного фона ИБС, наблюдается резкое снижение изучаемых показателей (табл. 1).

Таблица 1

Число лимфоцитов и их фракций у больных стабильной стенокардией на фоне COVID-инфекции, Me (25; 75)

Показатели/группы	Общее число лимфоцитов, абс. в 1 мкл	CD3+, абс. в 1 мкл	CD19+, абс. в 1 мкл	NK, абс. в 1 мкл
Здоровые	4018 (3670,00;4557,00)	2868 (2711,00;3127,00)	656 (503,00; 934,00)	486 (477,00; 499,00)
Стабильная стенокардия	3349 (3152,00;4039,00) P1=0,004	2159 (2061,00;2305,00) P1=0,0002	495 (104,00; 1022,00) P1=0,04	320 (225,00; 368,00) P1=0,001
COVID-инфекция	1062 (576,00; 1679) P1=0,0002	685 (340,00; 1276,00) P1=0,00001	154 (55,00;295,00) P1=0,001	199 (53,0;315,0) P1=0,0001
COVID-инфекция, со стабильной стенокардией	843 (1222,00;2031,00) P1=0,00001 P2=0,0001	525 (305,00; 695,00) P=0,00001 P2=0,00001	98 (24,00; 284,00) P=0,00001 P2=0,1	155 (61,20; 202,00) P=0,0017 P2=0,2
Тест Крускал-Уоллиса (X ² ;p)	X ² =95,9; p <0,001	X ² =104,5; p <0,001	X ² =44,7; p <0,001	X ² =69,7; p <0,001

Примечание: P1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля, P2 – по сравнению с группой больных, не имеющих в анамнезе COVID-инфекцию: здоровые - COVID-инфекция, стабильная стенокардия - COVID-инфекция, со стабильной стенокардией.

Существует несколько предположений о развивающейся лимфопении на фоне текущей острой инфекции SARS-CoV:

- секвестрация лимфоцитов в различных органах-мишенях [11],
- лимфоциты экспрессируют рецепторы ACE2 и могут быть прямой мишенью вируса SARS-CoV-2 [16, 19],
- увеличение количества воспалительных цитокинов при COVID-19, особенно IL-6, может вызвать цитокин-опосредованное разрушение лимфоцитов [18],
- непосредственное подавление функции костного мозга вирусом [9],
- иммуноопосредованное разрушение лимфоцитов [7]
- снижение экспрессии генов, участвующих в активации и функционировании Т-клеток, таких как MAP2K7 и SOS1 под воздействием вируса [14]
- истощение лимфоцитов [1, 17].

Показано, что у пациентов с COVID-19, имеющих лимфопению, практически всегда наблюдается значительное снижение количества Т-клеток [8]. Было доказано, что более высокое общее количество Т-лимфоцитов, включая CD4 + и CD8 +, является предиктором менее тяжелого течения заболевания и более благоприятного клинического исхода [15, 21-22]. Снижение числа В-лимфоцитов среди тяжелых пациентов с COVID-19 не столь выражено, как падение уровня CD3+ клеток [12].

В нашем исследовании мы наблюдали резкое падение числа лимфоцитов и их подфракций, что свидетельствует о развитии выраженного дисбаланса и клеточного, и гуморального звеньев иммунитета.

Выводы:

1. У больных, страдающих стабильной стенокардией наблюдается уменьшение числа лимфоцитов, в большей степени за счет Т-лимфоцитов.
2. COVID-инфекция усугубляет иммунологические сдвиги у лиц с атеросклеротическим процессом, проявляющиеся развитием лимфопении за счет всех изучаемых типов лимфоцитов.

Литература

1. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
2. Du R.-H., Liang L.-R., Yang C.-Q., Wang W., Cao T.-Z., Li M., et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(5)
3. Eberhardt, N., et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res* doi: 10.1038/s44161-023-00336.
4. Estabragh Z.R., Mamas M.A. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2397–2403.
5. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818.

6. Hajikhani B., Calcagno T., Nasiri M.J., Jamshidi P., Dadashi M., Goudarzi M., et al. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a meta-analysis study. *Physiol Rep.* 2020;8(18)
7. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):719-725. doi: 10.1002/jmv.25766.
8. Hsiao YC, Shen PY, Wong LT, Chan MC, Chao WC. The Association Between Absolute Lymphocyte Count and Long-Term Mortality in Critically Ill Medical Patients: Propensity Score-Based Analyses. *Int J Gen Med.* 2023 Aug 22;16:3665-3675. doi: 10.2147/IJGM.S424724.
9. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020 May 24;8:36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
10. Kermani-Alghoraishi M. A review of coronary artery thrombosis: a new challenging finding in COVID-19 patients and ST-elevation myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3)
11. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, Ma X, Fan H, Lu W, Xie J, Wang H, Deng G, Wang A. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Feb 15;189(4):648-51. doi: 10.1086/381535.
12. Liu Z, Long W, Tu M, Chen S, Huang Y, Wang S, Zhou W, Chen D, Zhou L, Wang M, Wu M, Huang Q, Xu H, Zeng W, Guo L. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.054.
13. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543–558.
14. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B, Qiao L, Feng Y, Pang L, Wei F, Guo X, Jin R, Chen D. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2052-2060. doi: 10.1093/cid/ciaa462.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
16. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020 Sep;225:31-32. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.
17. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:131-135. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086.
18. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, Dong XQ, Zheng YT. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 May;17(5):541-543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3.

19. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
20. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
21. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Хавинсон В.Х., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Фефелова Е.В., Казанцева Л.С. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021. Т. 65. № 4. С. 34-41.
22. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Казанцева Л.С., Шаповалов Ю.К., Нархинова А.А. Тромбоциты, лейкоциты и их соотношение как предсказатели исходов у больных COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022. № 3. С. 32-42.
23. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н., Максименя М.В. Изменение фенотипа лимфоцитов периферической крови здоровых и больных ишемической болезнью сердца при экзогенной гипергомоцистеинемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64. № 3. С. 87-92.

УДК 616 – 092.19

Мишин А.К., Фефелова Е.В.

РОЛЬ Т-ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ И Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ В ИНДУКЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Представлен краткий обзор литературных источников, освещающих роль Т-фолликулярных и Т-регуляторных лимфоцитов в индукции ревматоидного артрита.

Ключевые слова: В-лимфоциты; Т-регуляторные лимфоциты; Т-фолликулярные лимфоциты; аутоиммунные заболевания; ревматоидный артрит.

Mishin A.K., Fefelova E.V.

THE ROLE OF T-FOLLICULAR AND T-REGULATORY LYMPHOCYTES IN THE INDUCTION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is an immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage

to internal organs. A brief review of literature sources highlighting the role of T-follicular and T-regulatory lymphocytes in the induction of rheumatoid arthritis is presented.

Key words: B-lymphocytes; T-regulatory lymphocytes; T-follicular lymphocytes; autoimmune diseases; rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [14]. РА по современным представлениям рассматривается как многоступенчатый процесс, охватывающий взаимодействие генетических, экологических и поведенческих факторов риска (например, курение), приводящих к нарушению иммунной толерантности и аутоиммунным процессам, таким как выработка аутоантител, развитию первых симптомов без клинического артрита и, наконец, проявлению артрита [9]. Стадийное течение аутоиммунного процесса при РА даёт основание рассматривать доклиническую фазу как потенциальное “окно возможностей” для эффективного терапевтического воздействия. Установлено, что раннее начало лечения, применение новейших методов терапии и стратегии лечения по назначению приводит к лучшим результатам [10]. В настоящее время по-прежнему отсутствуют исчерпывающие данные, касающиеся патогенеза данного заболевания, в связи с чем актуальным является исследование механизмов развития РА на его начальных стадиях.

На сегодняшний день известно, что врожденный и адаптивный иммунитет играют важную роль в прогрессировании РА. Особенно важное значение имеет выработка аутоантител, таких как ревматоидный фактор (RF) и антитела к цитруллинированному белку (АСРА) [5]. В связи с этим особый интерес представляет рассмотрение роли популяций лимфоцитов, участвующих в регуляции иммунного ответа и инициации В-клеточных реакций.

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) лежат в основе одного из ключевых механизмов иммунологической ауто толерантности и являются основным объектом изучения при РА и других аутоиммунных заболеваниях. Дефицит или отсутствие Treg-клеток коррелирует с развитием или обострением аутоиммунных заболеваний [12]. Истощение Treg-клеток анти-CD25-антигеном за 14 дней до начала моделирования коллаген-индуцированного артрита усугубляет течение артрита и усиливает клеточно-опосредованные и гуморальные реакции, тогда как адоптивный перенос CD25-клеток показывает эффективность при лечении этого состояния. Количество Treg-клеток у пациентов с РА сравнивали с таковыми у здоровых лиц контрольной группы и пациентов с другими заболеваниями суставов, как в периферической крови, так и в суставной жидкости. Количество Treg в периферической крови варьировало в разных исследованиях [6, 8]. Эти расхождения, вероятно, можно объяснить различиями в маркировке и определении клеток CD4+CD25+. Клетки CD4+CD25+, которые экспрессируют большое количество CD25 (CD4+CD25+bright), оказывают подавляющий эффект. Клетки, экспрессирующие промежуточные количества CD25, напротив, являются эффекторными CD4-клетками. Количество Treg-клеток в суставной жидкости у пациентов с РА было заметно увеличено

в большинстве исследований. Важно отметить, что изменения в количестве Treg-клеток сопровождались функциональными нарушениями. Таким образом, были обнаружены изменения в фенотипе и супрессивные эффекты Treg-клеток в крови и суставной жидкости. Treg-клетки в суставной жидкости пациентов с РА не ингибировали продукцию IFN- γ и TNF- α CD4⁺ Т-клетками и моноцитами, в результате чего пролиферация эффекторных Т-клеток продолжалась. Эффекторные Т-клетки в суставной жидкости имели сниженную чувствительность к супрессивной активности Treg-клеток по сравнению с эффекторными Т-клетками в периферической крови. TNF, который экспрессируется при РА в больших количествах, стимулирует рецептор TNF II типа на поверхности Treg-клеток, тем самым снижая экспрессию Foxp3 Treg-клетками. Сниженное количество Foxp3 влияет на способность Treg-клеток подавлять пролиферацию эффекторных Т-клеток и секрецию цитокинов. Также была обнаружена тесная отрицательная корреляция между активностью РА и количеством Treg-клеток в периферической крови женщин в третьем триместре беременности, подтверждающая защитную роль Treg-клеток [2].

У здоровых людей Treg-клетки ингибируют эффекторные Т-клетки и антиген-презентирующие клетки (APC) с помощью механизмов, описанных выше. При РА изменяются супрессивные эффекты Treg-клеток. Было проведено несколько исследований механизмов, лежащих в основе этого функционального нарушения. Взаимодействия между Treg-клетками и APC (особенно дендритными клетками) могут изменяться при РА. Сверхэкспрессия молекул ко-стимуляции, таких как HLA II класса, CD80, CD86 и CD40 моноцитами суставной жидкости, уменьшает супрессивные эффекты Treg-клеток. Среди провоспалительных цитокинов, которые присутствуют в больших количествах в суставной жидкости при РА, TNF и IL-7 ингибируют функцию Treg. IL-7 может влиять на функцию Treg, снижая чувствительность эффекторных Т-клеток к супрессивному действию Treg-клетками, при этом сами Treg-клетки экспрессируют мало или вообще не экспрессируют рецептор IL-7 [2, 11].

В дополнение к взаимодействиям между Treg-клетками и APC, у пациентов с РА определяется функциональная связь между Treg-клетками и эффекторными клетками CD4⁺CD25⁻. Таким образом, эффекторные клетки CD4⁺CD25⁻ проявляют пониженную чувствительность к супрессивному влиянию Treg-клеток. Выделение IL-2 или костимуляция Т-клеток через CD28, могут обратить вспять их анергическое состояние, устраняя супрессивный эффект CD4⁺CD25⁺ Т-клеток. Синовиальные оболочки суставов при РА содержит большое количество провоспалительных цитокинов, а также APC и других рекрутированных клеток в активированном состоянии. Такая провоспалительная среда способствует ингибированию супрессии Treg-клетками [2].

В настоящее время активно изучается роль Т-фолликулярных хелперных лимфоцитов (Tfh) в развитии РА. Tfh недавно были описаны как отдельная подгруппа CD4⁺ Т-клеток, специализирующихся на взаимодействии с В-лимфоцитами. Клетки Tfh в больших количествах экспрессируют рецептор С-Х-хемокина 5-го типа (CXCR5), который обеспечивает хоминг В-клеток в лимфоидные фолликулы. Клетки Tfh имеют активированный эффекторный фенотип и экспрессируют повышенные уровни лиганда CD40 (CD40L), индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOS), белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) и аттенюатора В- и Т-лимфоцитов

(BTLA). Клетки Tfh локализуются совместно с антигенспецифичными В-клетками в зародышевых центрах (GCs) В-клеточных лимфоидных фолликулов периферических органов иммуногенеза. Эти GCs представляют собой временные структуры, в которых происходит соматическая гипермутация генов вариабельной области иммуноглобулина (Ig) и отбор высокоаффинных клонов В-клеток. Хотя клетки Tfh необходимы В-клеткам для выработки антител, которые играют важную роль в защите организма от инфекционных заболеваний, гиперпродукция клеток Tfh также может быть связана с развитием аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как РА, системная красная волчанка и синдром Шегрена [7].

Многочисленные работы были посвящены исследованию Tfh-клеток при аутоиммунных заболеваниях [1, 4], и имеющиеся данные свидетельствуют о ключевой роли Tfh-клеток в патофизиологии РА из-за повышения количества Tfh-клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, увеличения частоты циркулирующих Tfh-подобных клеток (cTfh-like cells) среди мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) и повышения уровней сывороточных IL-21, IL-6 и IL-1 β , которые положительно коррелируют с индексом активности ревматоидного артрита (DAS28) и уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (anti-CCP) у пациентов с РА [7]. Однако до сих пор неясно, коррелирует ли количество и функциональная активность циркулирующих Tfh-клеток с их количеством в периферических органах иммуногенеза [13].

Между тем, актуальным является определение иммунологических изменений, сопровождающих доклиническую стадию РА, в частности в контексте изучения функционального дисбаланса Т-лимфоцитов, составляющих ключевые для развития РА популяции. Существуют данные, свидетельствующие о том, что у лиц с положительными аутоантителами системный аутоиммунитет предшествует воспалению в синовиальных оболочках. Отмечена взаимосвязь между реакцией иммунокомпетентных клеток в синовиальных оболочках и активацией Т-лимфоцитов в лимфатических узлах при адьювантном артрите. Исследование биоптатов паховых лимфатических узлов при раннем РА у пациентов с наличием аутоантител, но без клинических признаков артрита, показало активацию Т-лимфоцитов [3]. Эти данные дают основание полагать, что первичную роль в иницировании воспаления при РА играют периферические органы иммуногенеза. Дальнейшее исследование Т-регуляторных и Т-фолликулярных лимфоцитов как одних из ключевых участников патогенеза РА может пролить свет на механизмы развития заболевания на его ранних стадиях.

Литература

1. Chen Y. et al. Aberrant expansion and function of follicular helper T cell subsets in IgG4-related disease // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Т. 70. – №. 11. – С. 1853-1865.
2. Boissier M. C. et al. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine*. – 2009. – Т. 76. – №. 1. – С. 10-14.
3. de Hair M. J. H. et al. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Т. 71. – №. 11. – С. 1911-1912
4. Faliti C. E. et al. P2X7 receptor restrains pathogenic Tfh cell generation in systemic lupus erythematosus // *Journal of Experimental Medicine*. – 2019. – Т. 216. – №. 2. – С. 317-336.

5. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis //Immunity. – 2017. – Т. 46. – №. 2. – С. 183-196.
6. Lawson C. A. et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+ CD25 high regulatory T cell population in peripheral blood //Rheumatology. – 2006. – Т. 45. – №. 10. – С. 1210-1217.
7. Lu J. et al. Follicular helper T cells: potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2021. – Т. 78. – С. 5095-5106.
8. Morgan M. E. et al. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis //Arthritis & Rheumatism. – 2003. – Т. 48. – №. 5. – С. 1452-1460.
9. Petrovská N. et al. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: from risk factors to prevention of arthritis //Autoimmunity Reviews. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 102797.
10. Smolen J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update //Annals of the rheumatic diseases. – 2020. – Т. 79. – №. 6. – С. 685-699.
11. Van Amelsfort J. M. R. et al. Proinflammatory mediator-induced reversal of CD4+, CD25+ regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis //Arthritis & Rheumatism. – 2007. – Т. 56. – №. 3. – С. 732-742.
12. Vignali D. A. A., Collison L. W., Workman C. J. How regulatory T cells work //Nature reviews immunology. – 2008. – Т. 8. – №. 7. – С. 523-532.
13. Yu M. et al. Follicular helper T cells in rheumatoid arthritis //Clinical rheumatology. – 2015. – Т. 34. – С. 1489-1493.
14. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство/Под. ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой // Revmatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. – 2008. – С. 290.

УДК: 616-053.2-002.2-036.869

Наконечников Е.Д., Буравлева В.О., Гредюшко Т.Е., Мироманова Н.А., Измestьев С.В.

**МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия**

Резюме. Изучался мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой короновирусной инфекцией. Сделаны выводы, что MIS-C - это новый и редкий случай инфекции SARS-CoV-2 у детей, который отличается клинически от COVID-19, но имеет сходства с другими серьезными детскими заболеваниями. Диагностика этого состояния требует тщательного дифференциального диагноза. Патомеханизм болезни пока неизвестен, однако иммунная система, включая и врожденный, и адаптивный иммунитет, играет важную роль в развитии этого заболевания. Лечение MIS-C включает поддерживающую терапию вместе с иммуносупрессивными и/или

иммуномодулирующими препаратами. Стероиды и интравенозный иммуноглобулин являются наиболее часто используемыми препаратами.

Ключевые слова: Covid 19, SARS-CoV-2, цитокины, интерфероны, Kawasaki, мультивоспалительный синдром

Nakonechnikov E.D., Buravleva V.O., Gredyushko T.E., Miromanova N.A., Izmestyev S.V.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus infection (MIS-C) was studied. It was concluded that MIS-C is a new and rare case of SARS-CoV-2 infection in children, which clinically differs from COVID-19 but shares similarities with other serious pediatric diseases. The diagnosis of this condition requires careful differential diagnosis. The path mechanism of the disease is still unknown, but the immune system, including both innate and adaptive immunity, plays an important role in its development. Treatment of MIS-C includes supportive therapy along with immunosuppressive and/or immunomodulatory drugs. Steroids and intravenous immunoglobulin are the most commonly used medications.

Key words: Covid 19, SARS-CoV-2, cytokines, interferons, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) может возникать в результате заражения коронавирусом (COVID-19). Он развивается примерно через 4 недели после заражения вирусом SARS-CoV-2 и сопровождается сильным воспалением, что приводит к полиорганной недостаточности и иногда к шоку. Точный механизм этого синдрома еще неизвестен, но главную роль играют иммунологические нарушения, которые в дальнейшем вызывают цитокиновый шторм [1. Ahmed M. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed [et al] // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol.26. – P. 100527.

2. Belhadjer Z. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic / Z. Belhadjer [et al] // *Circulation*. – 2020. – Vol.142. – P. 429-436.

3. Delahoy MJ. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents – COVID-NET / MJ. Delahoy [et al] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2021. – Vol.70(36). – P. 1255-1260.

4. Edward PR. Severity of illness caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants of concern in children: a single-center retrospective cohort study / PR. Edward [et al] // *J Ped Infect Dis Soc*. – 2022. – Vol.11(10). – P. 440-447.

5. Feldstein LR. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19 / LR. Feldstein [et al] // *JAMA*. - 2021. - Vol.325. – P. 1074-1087.

6. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC. <https://www.cdc.gov/mis/> (accessed July 10, 2021).

7. Kabeerdoss J. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management / J. Kabeerdoss [et al] // *Rheumatol Int*. – 2021. – Vol.41. – P. 19-32.

8. Kwak JH. Korean Society of Kawasaki Disease. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem

inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 / JH. Kwak [et al] // Clin Exp Pediatr. – 2021. – Vol.64. – P. 68-75.].

В начале пандемии COVID-19 дети редко страдали от тяжелых форм заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. У детей обычно COVID-19 протекает без симптомов или с легкими проявлениями. Интересно, что несмотря на увеличение числа заболеваний COVID-19 среди детей из-за появления новых, более инфекционных вариантов вируса SARS-CoV-2, тяжелое течение наблюдается у небольшого числа детей, главным образом у тех, у кого есть хронические заболевания [4].

Однако в середине марта 2020 года в странах, особенно тех, которые сильно пострадали от первой волны пандемии COVID-19, врачи заметили резкий рост числа детей с высокой температурой и гипервоспалительным повреждением нескольких органов, что быстро прогрессировало к шоку. Это новое педиатрическое заболевание развивалось примерно через 4 недели после заражения вирусом SARS-CoV-2 [3]. Его назвали педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом, временно связанным с вирусом SARS-CoV-2 (PIMS-TS) или мультиорганным воспалительным синдромом у детей (MIS-C). У большинства детей с MIS-C обнаруживают антитела к вирусу SARS-CoV-2, которые оказываются в более высокой концентрации, чем у детей с острым COVID-19. Задержка появления симптомов и высокие уровни антител свидетельствуют о том, что MIS-C является поздней реакцией иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, а не тяжелой формой острого заражения.[9]

Цель исследования. Провести анализ патофизиологических аспектов развития мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Исследование проведено путем анализа статей, опубликованных в базе данных PubMed/Medline до 20 июня 2022 года.

Полученные результаты мы разделили на две группы: гипотезы иммунного ответа и роль интерферонов в патогенезе мультисистемного воспалительного синдрома.

Гипотезы иммунного ответа

Аномальный иммунный ответ играет важную роль в MIS-C. В этом разделе мы рассмотрим гипотезы о патогенезе MIS-C и влиянии воспаления на врожденный и адаптивный иммунитет. Хотя эти системы тесно связаны, мы рассмотрим врожденный, адаптивный гуморальный и клеточный ответы отдельно для удобства.

Первая гипотеза основана на стимуляции Т-клеток суперантигенами. Стимуляция суперантигенами приводит к цитокиновому шторму и повреждению органов, что напоминает клинический образ Токсического шокового синдрома. У детей с MIS-C было обнаружено глубокое расширение гена TRBV11-2, что указывает на искажение Т-клеток, а также связано с аллелями HLA класса I A02, B35, C04, что может свидетельствовать о генетической предрасположенности к такому иммунологическому ответу на SARS-CoV-2.

Вторая гипотеза связана с хроническим воспалительным ответом на продолжительное воздействие вирусного антигена и последующим истощением Т-клеток. У детей с MIS-C обнаружены признаки транскрипционных сигнатур истощения Т-клеток, а также поверхностные маркеры этого состояния.

Третья гипотеза относится к вовлечению желудочно-кишечного тракта. У 90%

пациентов с MIS-C наблюдались тяжелые симптомы ЖКТ, возможно из-за длительного присутствия SARS-CoV-2 в ЖКТ. Это может привести к повышенной проницаемости кишечника и переносу вируса или вирусных белков в кровоток. Теория "протекающего кишечника" подтверждается повышенной концентрацией зонулина - маркера нарушения кишечной барьерной функции - у детей с MIS-C.

Наконец, четвертый возможный механизм включает производство аутоантител. Клинические данные показывают увеличение содержания плазмобластических клеток CD19+CD27+CD38+ в остром периоде болезни, а также повышенные уровни специфических целевых аутоантител у пациентов с MIS-C. Образование этих аутоантител может быть результатом повреждения тканей, но также может служить одним из факторов, способствующих развитию болезни. Возможными маркерами такого аутоиммунного ответа являются аутоантитела, направленные против миокарда, эндотелия, слизистой оболочки ЖКТ, клеточных иммунных посредников и эндоглины - белка, обеспечивающего структурную целостность артерий. Также равно вероятно сочетание этих механизмов, то есть начальное наличие вируса в кишечнике, которое приводит к антигенимии, с избытком суперантигенов и продолжительным, чрезмерным активированием иммунных механизмов с образованием аутоантител у генетически предрасположенного хозяина [3. Wang L. Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the omicron and Delta variants in children younger than 5 years in the US / L. Wang [et al] // JAMA Pediatr. – 2022. – Vol.176. – P. 811-813.].

У пациентов с MIS-C часто наблюдается снижение уровня лимфоцитов, относящихся к гуморальному адаптивному иммунитету. В острой фазе болезни общее количество В-клеток снижено. Однако частоты различных субпопуляций В-клеток, включая наивные, CD27-IgD-, не переключенные и переключенные клетки памяти, в целом не отличаются между пациентами с активным педиатрическим COVID-19 и MIS-C. В MIS-C продолжаются и продолжительные гуморальные ответы, что подтверждается повышенным уровнем плазмбластов.

Интересно, что несколько отчетов указывают на наличие аутоантител в MIS-C. В профиле аутоантител присутствуют известные структуры, такие как системная красная волчанка или болезнь Шегрена (антитела к La и Jo-1), а также антитела, связанные с наследственной геморрагической телеангиэктазией (антитела к эндоглину), и несколько белков, не связанных с аутоиммунной реакцией. Были обнаружены антитела, направленные против тканей миокарда, эндотелия, а также эпителия желудочно-кишечного тракта и мишеней для клеточных иммунных медиаторов. Однако необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, является ли появление аутоантител прямым следствием инфекции SARS-CoV-2 или это связано с значительным повреждением тканей [5].

Роль интерферонов

Несколько исследований подчеркивают важную роль IFN- γ в патогенезе MIS-C. IFN- γ играет центральную роль в связи между активированными Т-клетками с искаженным набором бета-цепи переменного региона и моноцитами. Концентрация IFN- γ связана с тяжестью заболевания, и у пациентов с MIS-C наблюдаются высокие уровни хемокинов, индуцированных IFN- γ , таких как CXCL9 и CXCL10. Цитокиновый профиль детей с MIS-C характеризуется повышенными уровнями IFN- γ , IL-18, GM-CSF, CCL5, CXCL9 и CXCL10, а также маркерами активации воспалительных моноцитов, такими как MCP-

1, IL-1 α и IL-1RA. Этот цитокиновый профиль указывает на IFN- γ индуцированный ответ как главный триггер воспаления. Кроме того, важный отрицательный регулятор иммунитета, TWEAK, снижается у пациентов с острым MIS-C.

С другой стороны, MIS-C характеризуется истощением ответа типа I IFN, возможно из-за сниженной частоты плазмоцитарных дендритных клеток (pDC), которые являются основным источником IFN- α . Низкие уровни IFN- α связаны с тяжелым течением и плохим исходом острого COVID-19 у взрослых. Кроме того, наблюдалось, что генетические нарушения пути IFN I, а также циркулирующие антитела против IFN I, связаны с тяжелой пневмонией COVID-19 у детей с врожденными ошибками иммунитета. Интересно отметить, что некоторые дети с MIS-C имеют неполную сцепленность генов в ингибиторе сигнализации цитокинов (SOCS) 1, который является важным отрицательным регулятором сигнализации IFN типа I и типа II.

Различные исследователи зарегистрировали воспалительный профиль с уменьшенным количеством циркулирующих миелоидных и плазмоцитарных дендритных клеток, а также моноцитов у пациентов с MIS-C. Де Севенс и его коллеги обнаружили значительную гетерогенность классических и промежуточных моноцитов у пациентов с тяжелыми формами MIS-C. С помощью многопараметрического анализа они обнаружили усиленный сигналинг TNF, переэкспрессию HIF-1 α , низкий ответ на типы I и II IFN и сниженную экспрессию ингибиторов NF- κ B, особенно в моноцитах и дендритных клетках. Поэтому возможно, что продолжительное воздействие сигнала NF- κ B приводит к повышенной экспрессии воспалительных медиаторов, производимых моноцитами и дендритными клетками, которые играют важную роль в тяжелом течении MIS-C. Фактически, классические моноциты у пациентов с MIS-C проявляют повышенную экспрессию CD64 и CD54, а также сниженную экспрессию CD14 и TLR4, что свидетельствует о их активации и продукции цитокинов. Также следует отметить, что, подобно другим синдромам цитокинового шторма, таким как болезнь Кавасаки, у пациентов с MIS-C наблюдается повышенный уровень цитокинов и хемокинов, производимых моноцитами и дендритными клетками. Кроме того, сниженные уровни молекул костимуляции и HLA-DR в моноцитах и дендритных клетках указывают на нарушенную способность представления антигенов, что может повлиять на развитие адаптивного иммунитета. [12]

У детей, страдающих от MIS-C и острого COVID-19, наблюдается снижение некоторых клеток иммунной системы, таких как естественные киллеры (NK), цитолитические субпопуляции NK и нестандартные инвариантные Т-клетки, связанные с слизистой оболочкой (MAIT). Одновременно, частоты других клеток иммунной системы у этих детей были сходными с частотами у здоровых взрослых. Пациенты с MIS-C также имеют признаки истощения CD56dimCD57+ NK-клеток.

Исследования показали, что у пациентов с MIS-C было обнаружено повышение уровней различных провоспалительных цитокинов и хемокинов в крови, включая IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-1 β , TNF- α и IFN- γ . Также были увеличены уровни хемокинов, которые играют важную роль в наборе NK/Т-клеток (CCL19, CXCL10) и привлечении моноцитов/нейтрофилов (CCL3, CCL4), а также факторов, необходимых для их дифференциации и активации (EN-RAGE, CSF-1). Уровни растворимых лигандов смерти клеток 1-го типа (PD-L1) и рецептора IL-18 (IL-18R1) также повышены, что

свидетельствует о истощении иммунитета и попытке компенсации иммунной системой [15].

Заключение. Поскольку мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, это новый и редкий случай инфекции SARS-CoV-2 у детей, который отличается клинически от COVID-19, патогенетические аспекты этого заболевания являются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Ahmed M. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed [et al] // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol.26. – P. 100527.
2. Belhadjer Z. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic / Z. Belhadjer [et al] // *Circulation*. – 2020. – Vol.142. – P. 429-436.
3. Delahoy MJ. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents – COVID-NET / MJ. Delahoy [et al] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2021. – Vol.70(36). – P. 1255-1260.
4. Edward PR. Severity of illness caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants of concern in children: a single-center retrospective cohort study / PR. Edward [et al] // *J Ped Infect Dis Soc*. – 2022. – Vol.11(10). – P. 440-447.
5. Feldstein LR. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19 / LR. Feldstein [et al] // *JAMA*. - 2021. - Vol.325. – P. 1074-1087.
6. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC. <https://www.cdc.gov/mis/> (accessed July 10, 2021).
7. Kabeerdoss J. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management / J. Kabeerdoss [et al] // *Rheumatol Int*. – 2021. – Vol.41. – P. 19-32.
8. Kwak JH. Korean Society of Kawasaki Disease. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 / JH. Kwak [et al] // *Clin Exp Pediatr*. – 2021. – Vol.64. – P. 68-75.
9. Molteni E. Illness characteristics of COVID-19 in children infected with the SARS-CoV-2 Delta variant / E. Molteni [et al] // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol.9(5)
10. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed July 10, 2021).
11. Radia T. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation / T. Radia [et al] // *Paediatr Respir Rev*. – 2021. – Vol.38. – P. 51-57
12. Riphagen S. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen [et al] // *The Lancet*. - 2020

13. Sood M. Kaushik Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis / M. Sood [et al] // SN Compr Clin Med. – 2021. - P. 1-10.
14. Wang L. Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the omicron and Delta variants in children younger than 5 years in the US / L. Wang [et al] // JAMA Pediatr. – 2022. – Vol.176. – P. 811-813.
15. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease / JJ. Yu // Korean J Pediatr. – 2012. – Vol.55. – P. 83-87.

УДК 616.34-053(075.8).

Недид С.Н., Штарберг М.А., Бородин Е.А.

**ВЛИЯНИЕ ОЛЬЛЕПИХОВОГО МАСЛА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА
НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ДИВЕРСИОННОМ КОЛИТЕ У КРЫС**

ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск

Резюме. Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается деструктивными изменениями в результате развитием воспалительного процесса в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника. В крови животных резко снижается содержание противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, возрастает содержание ФНО-альфа и продуктов ПОЛ. Введение в отключенный от пищеварения сегмент толстой кишки облепихового масла, особенно в комбинации с дигидрокверцетином оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты и в значительной степени предупреждает деструктивные изменения в стенке кишечника.

Ключевые слова: диверсионный колит, окислительный стресс, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-альфа, облепиховое масло, дигидрокверцетин.

Nedid S.N., Starberg M.A., Borodin E.A.

**INFLUENCE OF ALBUCKET OIL AND DIHYDROQUERCETIN ON THE
INFLAMMATORY RESPONSE IN EXPERIMENTAL DIVINE COLITIS IN RATS**

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary. Experimental diversion colitis in rats is accompanied by destructive changes as a result of the development of the inflammatory process in the area of the large intestine disconnected from digestion. In the blood of animals, the content of the anti-inflammatory cytokine IL-10 sharply decreases, the content of TNF-alpha and lipid peroxidation products increases. The introduction of sea buckthorn oil into a segment of the colon that is disconnected from digestion, especially in combination with dihydroquercetin, has anti-inflammatory and antioxidant effects and significantly prevents destructive changes in the intestinal wall.

Key words: subversive colitis, oxidative stress, IL-10, IL-18, TNF-alpha, sea buckthorn oil, dihydroquercetin.

Фитосредства антиоксидантного действия, в частности дигидрокверцетин, оказывают лечебно-профилактическое действие при диверсионном колите [1]. Ранее нами были опубликованы результаты исследования влияния облепихового масла и дигидрокверцетина на содержание в крови и сегменте толстого кишечника, выключенного из пищеварения, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и содержание в крови провоспалительных цитокинов, свидетельствующие что экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается развитием воспаления в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника, проявляющегося увеличением содержания в крови ИЛ-10 и ИЛ-18 и продуктов ПОЛ. Введение фитоантиоксидантов сопровождалось уменьшением и интенсивности воспалительной реакции. Вследствие небольшого числа животных в контрольной и экспериментальных группах большинство выявленных различий не имели статистической достоверности. Сделать выводы о влиянии облепихового масла и дигидрокверцетина на протяжении 12 недель на состояние процессов ПОЛ в стенке отключенного от пищеварения отдела толстого кишечника было затруднительно в связи с высоким содержанием окисленных форм липидов в облепиховом масле [2].

Цель исследования. В настоящей работе приводятся результаты морфологического исследования стенки, отключенного от пищеварения сегмента толстой кишки а также результаты анализа определяемых показателей в объединенных группах (через 4, 8 и 12 недель эксперимента).

Материалы и методы исследования. Метод вызывания экспериментального диверсионного колита у крыс описан ранее [2]. Животные были разделены четыре группы: интактную, контрольную и две экспериментальные (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). Контрольных и экспериментальных животных выводили из эксперимента в конце четвертой, восьмой и двенадцатой недели. Морфологию отключенного от пищеварения фрагмента толстой кишки исследовали методом световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином. Методы определения в плазме крови и кусочке выведенной из пищеварения толстой кишки описаны ранее [2-4]. Содержание интерлейкинов (ИЛ) 10 и 18 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использование диагностикумов фирмы «Вектор Бест».

Результаты исследования и их обсуждение.

На рисунке представлены результаты морфологического исследования стенки толстой кишки в группах животных.

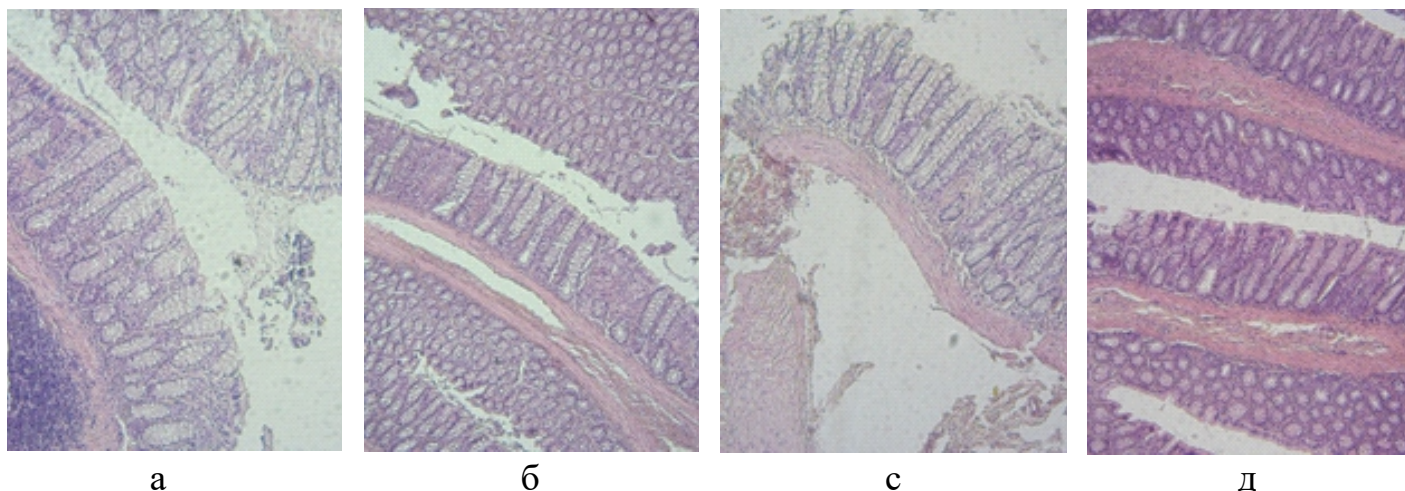


Рисунок. Световая микроскопия стенки тонкой кишки у интактных крыс и в отключенном от пищеварения сегменте в исследуемых группах животных. Окраска гематоксилин и эозином. а – интактные; б – контрольная группа; с – опытная группа 1; д – опытная группа 2.

По сравнению с интактными животными (а) в отключенном отделе толстой кишки (контрольная группа) (б) отмечается гиперплазия бокаловидных клеток в эпителии слизистой оболочки, скопление дегенерирующих десквамированных клеток просвете толстой кишки, начинается разрастание соединительной ткани между криптами слизистой оболочки. Разрушение крипт сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией. В опытных группах животных (с) и (д) гипертрофированные столбчатые клетки увеличивают высоту диаметр крипт. Бокаловидные клетки крипт имеют нормальный план строения со снижением секреции слизи.

В таблице 1 приведены данные о глубине крипт в стенке отключенного от пищеварения сегмента толстой кишки.

Таблица 1

Глубина крипт отключенной толстой кишки в обследованных группах (мкм)

	4 нед	8 нед	12 нед
Интактная группа	113,2±2,35		
Контрольная группа	97,93±1,63 P _{1,2} <0,05	94,61±0,99 P _{1,2} <0,05	86,02±2,2 P _{1,2} <0,05
Опытная 1	97,93±1,63 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} >0,05	106,53±2,03 P _{1,2} >0,05 P _{2,3} <0,05	128,43±2,16 P _{1,2} <0,05 P _{2,3} <0,05
Опытная 2	127,9±2,12 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05	128,49±2,25 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05	148,3±2,28 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05

Уже через 4 недели с момента отключения части толстой кишки от пищеварения глубина крипт достоверно уменьшалась при сравнении со стенкой кишки интактных животных и на протяжении эксперимента через 8 и 12 недель эти изменения усиливались. Введение облепихового масла в течение 4 недель не позволило предотвратить негативные изменения в стенке кишки, выведенного из пищеварения сегмента и глубина крипт не

отличалась от таковой в контрольной группе животных. Лечебный эффект от введения облепихового масла отмечался после 8 и 12 недель. В эти сроки глубина крипт была достоверно больше чем в контрольной группе. Наиболее эффективной была комбинация облепихового масла и дигидрокверцетина – лечебный эффект был выражен сильнее и отмечался уже после 4 недель введения (табл.1). Вследствие небольшого числа животных в контрольной и экспериментальных группах большинство выявленных различий не имели статистической достоверности.

Результаты определения содержания окисленных липидов и витамина Е в плазме крови в объединенных группах животных (после 4, 8 и 12 недель эксперимента) приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Содержание продуктов ПОЛ и витамина Е в плазме крови
в обследованных группах**

Группы	№	E233nm/мл	E278nm/мл	ДК (нмоль/ мл)	ГЛ (нмоль/ мл)	Витамин Е (мкг/мл)
	п/п					
Интактная (n=5)	1	0,117±0,017	0,0253±0,0048	22,30±3,29	76,0±13,4	22,83±0,43
Контрольная (n=15)	2	0,245±0,016 P _{1,2} <0,05	0,0318±0,0047 P _{1,2} >0,05	33,99±2,93 P _{1,2} <0,05	131,9±4,3 P _{1,2} <0,05	23,33±0,61 P _{1,2} >0,05
Опытная 1 (n=15)	3	0,142±0,015 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} <0,05	0,0253±0,0046 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05	26,77±1,58 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05	115,9±1,9 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05	33,87±0,71 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
Опытная 2 (n=15)	4	0,124±0,014 P _{1,4} >0,05 P _{2,4} <0,05	0,0242±0,0032 P _{1,4} >0,05 P _{2,4} >0,05	27,09±3,64 P _{1,4} >0,05 P _{2,4} >0,05	113,5±2,0 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05	33,56±1,94 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} <0,05

E_{233nm/мл} поглощение диеновых конъюгатов в липидных экстрактах; E_{278nm/мл} поглощение конъюгированных триенов и кетодиенов; ДК- диеновые конъюгаты; ГЛ – гидроперекиси липидов.

В крови животных контрольной группы по отношению к интактным было достоверно увеличено содержание ДК и ГЛ. У животных первой опытной группы, которым вводили облепиховое масло, содержание в крови ДК и конъюгированных диенов и кетодиенов не имело достоверных различий с интактными животными. В то же время, содержание ДК, оцениваемое как E233nm/мл, было достоверно меньше в сравнении с контрольной группой. Содержание ГЛ в этой группе животных было достоверно выше чем у интактных и ниже чем в контрольной группе, а содержание витамина е было выше по сравнению с интактной и контрольной группами. Дополнительное введение дигидрокверцетина (вторая опытная группа) не сопровождалось какими-либо достоверными изменениями в сравнении с животными первой опытной группы.

Развитие диверсионного колита приводило к резкому падению содержания противовоспалительного ИЛ-10 в крови крыс (табл.3). Содержание провоспалительного ИЛ-18 не имело статистически значимых различий между всеми группами животных.

В отличие от этого в содержании ФНО-альфа были установлены достоверные различия между группами животных. Оно двукратно возрастало в крови контрольных животных и снижалось при введении фитооксидантов, причем комбинированное введение облепихового масла и дигидрокверцетина было более эффективным.

Таблица 3.

Содержание цитокинов в плазме крови в обследованных группах

Группы	№	ИЛ-10	ИЛ-18	ФНО-альфа
	п/п			
Интактная (n=5)		115,5±3,6	15,5±3,6	2,56±0,88
Контрольная (n=15)	2	22,2±2,9 P _{1,2} <0,05	22,2±2,9 P _{1,2} >0,05	5,51±1,56 P _{1,2} <0,05
Опытная 1 (n=15)	3	25,5±4,6 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} >0,05	25,5±4,6 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05	3,30±0,84 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05
Опытная 2 (n=15)	4	17,0±1,9 P _{1,4} <0,05 P _{2,4} >0,05	17,0±1,9 P _{1,4} >0,05 P _{2,4} >0,05	2,26±0,41 P _{1,4} >0,05 P _{2,4} <0,05

Выводы. Экспериментальный диверсионный колит у крыс сопровождается деструктивными изменениями в результате развитием воспалительного процесса в отключенном от пищеварения участке толстого кишечника. В крови животных резко снижается содержание противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, возрастает содержание ФНО-альфа и продуктов ПОЛ. Введение в отключенный от пищеварения сегмент толстой кишки облепихового масла, особенно в комбинации с дигидрокверцетином оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты и в значительной степени предупреждает деструктивные изменения в стенке кишечника.

Литература

1. Аникин С.В., Целуйко С.С., Яновой В.В., Ташкинов Н.В. Синдром отключенной толстой кишки при многоэтапных операциях (экспериментальное исследование) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2019. Т. 7, № 2. С. 38-46. doi: 10.24411/2308-1198-2019-12005.
2. 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 облепихового масла и дигидрокверцетина. В сборнике: Актуальные проблемы патофизиологии. Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. Чита, 2022. С. 112-115.
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: 616-018.2-007-053.2

Нохсорова М.А., Аммосова А.М., Борисова Н.В.

**ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЯКУТИИ**
*ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова,
Якутск, Россия*

Резюме. Комплексно изучали показатели состояния здоровья детей с синдромом дисплазия соединительной ткани у детей, проживающих в условиях криолитозоны Якутии. В результате проведенного исследования у детей с разной выраженностью синдрома дисплазии соединительной ткани было выявлено повышенное содержание оксипролина в составе свободных аминокислот и в составе связанных аминокислот в белках мочи, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях.

Ключевые слова: нарушение соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, моча, дети, аминокислоты, оксипролин, ГХ-МС.

Nokhsorova M.A., Ammosova A.M., Borisova N.V.

**HEALTH INDICATORS OF CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
LIVING IN YAKUTIA**
North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Abstract. We comprehensively studied the health indicators of children with connective tissue dysplasia syndrome in children living in the permafrost zone of Yakutia. As a result of the study, in children with varying severity of connective tissue dysplasia syndrome, an increased content of hydroxyproline was revealed in the composition of free amino acids and in the composition of bound amino acids in urine proteins, which may indicate nutritional and metabolic disorders.

Key words: connective tissue disorder, connective tissue dysplasia, urine, children, amino acids, hydroxyproline, GC-MS.

Республика Саха (Якутия) полностью расположена в районе Крайнего Севера и относится к регионам России, где здоровье населения, в том числе детей имеют крайне неблагоприятные показатели. Зона многолетней мерзлоты- криолитозона, как среда обитания населения, отличается своими географическими, климатическими и метеорологическими факторами [1]. Комплексное воздействие природно-климатических условий и медико-социальных факторов вызывает значительно напряжение адаптивных механизмов организма человека, снижает его функциональную и иммунологическую

реактивность [2]. Экстремальные климатогеографические условия в Республике Саха (Якутия) оказывает свое специфическое воздействие как на темпы формирования подрастающего организма детей, так и на его гармоничность. В настоящее время известно, что более 50% населения, проживающего в России, находится в состоянии недостаточности витамина D. Это состояние широко распространено у детей, поскольку на Севере продолжительность светового дня очень короткое и длительность холодного времени года составляет 9 месяцев в году, из-за этого прогулки на свежем воздухе для детей могут быть ограничены, а иногда невозможны [3].

К нарушению соединительной ткани в развитии детей, в большинстве случаев приводит прогрессирование патологического состояния разных органов и систем. В последние годы проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) обретает все большую актуальность в связи: широкой распространенностью в практике педиатра и других специалистов, прогредиентным течением, влиянием на формирование соматической патологии, приводит к снижению качества жизни детей.

Принято считать, что в развитии детей любое отклонение от нормы, может сопровождаться прогрессированием патологического состояния со стороны различных органов и систем. Нарушение соединительной ткани у детей является одним из таких отклонений.

Принято считать, что малые аномалии сердца (МАРС) являются одними из главных висцеральных фенотипических проявлений ДСТ. Как показывают исследования, одна из самых распространенных и клинически значимых аномалий клапанного аппарата у детей, является пролапс митрального клапана (ПМК). В последние годы аномально расположенные хорды (АРХ) у детей стали рассматриваться как проявление «синдрома ДСТ сердца».

При диспластической кардиопатии одним из частых патологических феноменов, является нарушение сердечного ритма и проводимости [4]. Сочетание различных симптомов ДСТ заслуживает особого внимания. Сколиоз позвоночника, деформация грудной клетки, т.е. проявления со стороны скелета поражают плотную соединительную ткань [5]. В патологический процесс при ДСТ обязательно вовлекается желудочно-кишечный тракт. Выявлено, высокая частота эзофагитов, заболеваний кишечника и гастродуоденитов при дисплазии соединительной ткани. Нефрозозы и дистопатии почек чаще всего проявляют изменения со стороны мочевыделительной системы у детей с ДСТ [6]. Значительная выраженность снижения минеральной плотности костной ткани отмечаются у детей с ДСТ.

Из-за отсутствия комплексного анализа их медицинской информации (лабораторно-инструментальных исследований), большинство детей и подростков с ДСТ остаются без установленного соответствующего диагноза и поэтому не получают необходимых рекомендаций по формированию и введению образа жизни, лечению и профориентации. В связи с этим, острой необходимостью для профилактики и для ранней диагностики метаболических нарушений соединительной ткани детей является выявление содержания продуктов распада соединительной ткани в моче.

Исследование проведено в соответствии со всеми этическими стандартами и нормами (Хельсинкская декларация, 1969 г., 2013 г.). Локальным биомедицинским этическим

комитетом ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» (г. Якутск, Россия) одобрен протокол исследования от 18.10.2017 № 11 [6]. Перед включением детей в исследование было получено информированное согласие родителей (или законных представителей). Всего для исследования были отобраны 143 детей, из которых 70 детей составили контрольную группу, 73 детей с синдромом недифференцированной ДСТ – основную группу. Возраст детей на момент исследования составлял от 10 до 17 лет (средний возраст – 13,75 года (12,05; 15,45) с разной степенью выраженности ДСТ. Верификация синдрома ДСТ проводилась при помощи оценочных таблиц, включающих фенотипические признаки [7]. Состояние здоровья подростков оценивали по данным медицинской карты (форма 026). Для аминокислотного анализа отбиралась утренняя, средняя порция мочи пациентов. Для сбора мочи использовали стерильные вакуумные пробирки без наполнителя объемом 9 мл (МиниМед, Россия). Полученные образцы мочи перед анализом пропускали через бумажный фильтр. Анализ аминокислот мочи: аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспартат (Asp), глутамат (Glu), глицин (Gly), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Meth), орнитин (Orn), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), серин (Ser), треонин (Thr), триптофана (Trp), валина (Val), 2-аминомалоновая кислота, 5-оксипролин, гидроксипролин, L-5-гидрокситриптофан, гидрокситриптофан, тирозин, норлейцин, цистеин (Cys), орнитин (Orn) определяли с помощью газо- жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США).

Анализ аминокислот в моче позволяет оценить их качественный и количественный состав, получить информацию об имеющемся дисбалансе, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений, связанных с СТ. Следует отметить, что в моче снижение количества той или иной аминокислоты происходит раньше, чем в плазме крови. Учитывая эти обстоятельства и доступность исходного биоматериала, определение аминокислот в моче может быть рекомендовано для оценки ранних изменений аминокислотного состава и уточнения диагноза недифференцированной ДСТ.

ГХ-МС анализ аминокислотного состава в белках мочи выявил присутствие 23 индивидуальных компонентов у детей из контрольной группы и 24 компонентов – основной. Абсолютное содержание связанных аминокислот было в 2,7 раза выше у детей основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Наиболее высокими показателями были Ser, Asp, Gly и Leu, содержание которых в моче превышало 3 мкг/мл ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что у детей основной группы содержание в моче связанного Asp было выше в 3,3 раза ($p < 0,05$), Ser – в 3 раза ($p < 0,05$). У детей с недифференцированной ДСТ в утренней порции мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает о перенасыщение мочи различными субстанциями и, как следствие, наличии данной патологии.

Литература

1. Эколого-физиологическое обоснование формирования функциональных резервов у коренных жителей Республики Саха (Якутия) / Н.В. Борисова, П.Г. Петрова // Наука и образование. – 2008. – С. 55–60.

2. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: Обзор литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. – С. 12–17.
3. Витамин D: новый взгляд на роль в организме: уч. пос. / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Т.М. Творогова, Ю.А. Дмитриева, С.В. Васильева, Н.Г. Звонкова. уч. пос. – М.: РМАПО, 2014. – 96 с.
4. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Н.Н. Парфенова, С.В. Реева, М.Ю. Лобанов, Е.Л. Беляева // Артериальная гипертензия. – 2008. – С. 18–23.
5. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев, И.В. Друк, С.Л. Морозов // Лечащий врач. – 2008. – Т.2. – С. 22–25.
6. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis / K.M. Dousa, K. Khan, B. Alencherry, L. Deng, R.A. Salata // Clin Case Rep. – 2018. – 6(8). – P. 1478–1480.
7. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам лабораторно-инструментальных исследований / М.А. Нохсорова, Н.В. Борисова, А.М. Аммосова // Современ. проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. DOI 10.17513/spno.30896

УДК 616.092:616.9

Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомолова И.К.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ *ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

Резюме. Изучение новой коронавирусной инфекции в последние несколько лет открывает все новые стороны поражения организма данным вирусом. Механизмы развития дисфункции миокарда у детей при COVID-19 до конца не изучены. Предполагаемыми механизмами повреждения миокарда являются прямое повреждение кардиомиоцитов, системное воспаление, повреждение миокарда, опосредованный интерфероном иммунный ответ, повышенный цитокиновый ответ Т-хелперов 1 и 2 типа, в дополнение к дестабилизации коронарных бляшек, и гипоксия. Острая фаза инфекционного процесса приводит к тому, что сначала происходит острое повреждение сердца, а затем развивается поствирусная иммунологическая реакция и системное гипервоспаление, приводящее к возникновению воспаления и дисфункции миокарда. Установление патофизиологических механизмов развития миокардиальной дисфункции у детей при новой коронавирусной инфекции способствует разработке более эффективных методов диагностики, лечения и профилактики осложнений со стороны сердца и сосудов.

Ключевые слова: COVID-19, миокардиальная дисфункция, сердце, инфекционный процесс, дети.

Oparina A.G., Dolina A.B., Bogomolova I.K.

A PATHOPHYSIOLOGIC VIEW ON THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The study of the new coronavirus infection in the last few years reveals new aspects of the organism affected by this virus. The mechanisms of myocardial dysfunction in children in COVID-19 are not fully understood. Proposed mechanisms of myocardial damage include direct cardiomyocyte injury, systemic inflammation, myocardial injury, interferon-mediated immune response, increased cytokine response of type 1 and type 2 T-helper cells in addition to destabilization of coronary plaques and hypoxia. The acute phase of the infectious process results first in acute cardiac injury followed by the development of a post-viral immunologic response and systemic hyperinflammation leading to inflammation and myocardial dysfunction. Establishment of pathophysiological mechanisms of development of myocardial dysfunction in children in new coronavirus infection contributes to the development of more effective methods of diagnostics, treatment and prevention of complications from the heart and vessels.

Key words: COVID-19, myocardial dysfunction, heart, infectious process, children.

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 [7]. 11 февраля 2020 г. новый вирус получил название «SARS-CoV-2», а болезнь получила название «COVID-19» [7].

За три года изучения новой коронавирусной инфекции основной причиной смертности пациентов различного возраста служат симптомы поражения респираторного тракта. Появилось огромное количество исследований, указывающих на немалую роль и поражений со стороны сердечно-сосудистой системы [2]. Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений отмечается у взрослых с COVID-19 - инфекцией: на повреждение миокарда указывают резкое повышение уровня тропонина и остро развившаяся сердечная недостаточность вплоть до внезапной остановки сердца [2]. У детей за весь период изучения COVID-19 все больше всплывают данные о поражении в большей степени органов кровообращения [2].

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]. Нарушение работы этого рецептора приводит к сердечной дисфункции и сердечной недостаточности. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями с большей вероятностью инфицируются SARS-CoV-2 и у них чаще развивается новая коронавирусная инфекция тяжелой степени тяжести. Гипертония, аритмия, кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца относятся к числу основных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых в тяжелых случаях COVID-19 [5,15]. Как еще одна причина заболеваемости среди пациентов с COVID-19 рассматривается миокардит. Точные механизмы того, как SARS-CoV-2 может вызывать повреждение миокарда, неизвестны. Предполагаемыми механизмами повреждения миокарда являются прямое повреждение

кардиомиоцитов, системное воспаление, повреждение миокарда, опосредованный интерфероном иммунный ответ, повышенный цитокиновый ответ Т-хелперов 1 и 2 типа, в дополнение к дестабилизации коронарных бляшек, и гипоксия [5,11,15].

Механизмы развития дисфункции миокарда при COVID-19 до конца не изучены. Некоторые ученые считают, что причиной повреждения миокарда у взрослых является гипоксическое и ишемическое повреждение, вызванное повреждением коронарных микрососудов или ишемической болезнью сердца, острым миокардитом или синдромом системной воспалительной реакции [11,13]. Кроме того, врожденный порок сердца существенно влияет на течение новой коронавирусной инфекции [13].

С патофизиологической точки зрения, острая фаза инфекционного процесса приводит к тому, что сначала происходит острое повреждение сердца, а затем развивается поствирусная иммунологическая реакция и системное гипервоспаление, приводящее к возникновению воспаления и дисфункции миокарда [15]. Расширение коронарной артерии, которое выявляется у некоторой части пациентов в острой фазе заболевания, может быть связано с расширением сосудов в коронарных артериях на фоне лихорадки и воспаления. Кроме того, у некоторых пациентов выявляются более крупные и гигантские аневризмы коронарных артерий [15]. Это обязательно предполагает постоянное наблюдение за этими пациентами в отношении риска внутреннего разрыва коронарной артерии. Нарушение ритма регистрируется у 7-60% пациентов с MIS-C. Также сообщалось о гемодинамически значимых аритмиях [5,11].

У взрослых пациентов повреждение миокарда по одним из последних данных составляет 13-41%. [3]. Зарубежные исследователи выявили повышенное количество макрофагов без лимфоцитарного миокардита или значительного некроза миоцитов, что характерно для других кардиотропных вирусных инфекций, включая энтеровирусы [10,12]. Единичные описания миокардита в случаях смерти у взрослых продемонстрировали наличие не только лимфоцитарной инфильтрации и противовирусных антител, но и вирусной РНК в ткани сердца. Вероятно, что имеет место сочетание прямого вирусного повреждения кардиомиоцитов и гипервоспаления, а также цитокиновый шторм опосредованной дисфункции миокарда в сочетании с микротромбозом и васкулопатией [6,8,14].

Как продемонстрировали некоторые исследователи, основным морфологическим проявлением повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции является процесс дисплазии и последующей активации эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу интрамуральных артерий и некрозу или так называемый, эндотелиит. [10]. Кроме того, эндотелиит способствует сужению мелких сосудов из-за снижения выработки вазодилататоров. Он также стимулирует микро- и макроэмболизацию легких в сочетании с коагулопатией. Это может привести к тромбозу сосудов легких, в том числе мелких, и стать причиной развития легочной гипертензии, в то время как легочная гипертензия с одновременной дисфункцией правого желудочка сердца приводит к внезапной сердечной смерти [6,10].

Как известно, проникновение вируса в клетку облегчается за счет связывания спайкового белка S с рецептором ACE2 [4]. Присутствие вируса вызывает местную воспалительную реакцию с Т-инфильтрацией и В-лимфоцитами [1]. На ранней клинической фазе инфекционного процесса репликации вируса в клетках миокарда

вызывает повреждение клеток и воздействие скрытых антигенов в системном кровотоке — сердечного миозина, что может привести к аутоиммунному ответу [9]. Независимо от состояния пациента, у некоторых из них может наблюдаться вторая фаза, связанная с обострением воспаления в ткани сердца, даже если вирусная инфекция была полностью устранена — постинфекционный миокардит. Стойкое повреждение клеток может привести к формированию фиброза и, в конечном итоге, он может прогрессировать из дилатационной кардиомиопатии [1,6]. Гиперпродукция интерферонов и усиленный цитокиновый ответ Т-хелперов 1 и 2 типа способствуют прогрессированию дисфункции миокарда. Кроме того, исследователи обнаружили, что ключевые рецепторы ACE2 для патогенеза находятся на поверхности макрофагов, и они указали на взаимодействие SARS-CoV-2 с макрофагами CD68+, что свидетельствует о прямой вирусной инфекции этих клеток [9,12].

Изучая особенности поражения органов кровообращения при течении COVID-19, появляется четкое представление основных механизмов развития миокардиальной дисфункции при новой коронавирусной инфекции, что способствует разработке более эффективных методов диагностики, лечения и профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Балыкова Л. А. и др. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ //Pediatriya named after GN Speransky. – 2021. – Т. 78. – №. 5.
2. Голухова Е. З., Соколова Н. Ю., Булаева Н. И. Взгляд кардиолога на проблему пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы) // Креативная кардиология. – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 5-15.
3. Митрофанова Л. Б. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 //Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – №. 7. – С. 147-157.
4. Щелканов М. Ю. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) //Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – №. 2. – С. 221-246.
5. Benvenuto S. et al. Cardiac MRI in midterm follow-up of MISC: A multicenter study // European Journal of Pediatrics. – 2023. – Т. 182. – №. 2. – С. 845-854.
6. Capone C. A. et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection //The Journal of pediatrics. – 2020. – Т. 224. – С. 141-145.
7. Gorbalenya A. E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group //BioRxiv. – 2020. URL: <https://www.biorxiv.org/Content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full> (Дата обращения 23.10.2023)
8. Ho J. S. Y. et al. Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases //Heart & Lung. – 2020. – Т. 49. – №. 6. – С. 681-685.
9. Lamers M. M. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes //Science. – 2020. – Т. 369. – №. 6499. – С. 50-54.

10. Norderfeldt J. et al. Severe Covid-19 and acute pulmonary hypertension: 24-month follow-up regarding mortality and relationship to initial echocardiographic findings and biomarkers //Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2023. – Т. 67. – №. 2. – С. 206-212.
11. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10237. – С. 1607-1608.
12. Rodriguez-Gonzalez M. et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review //World journal of clinical cases. – 2020. – Т. 8. – №. 21. – С. 5250.
13. Sabatino J. et al. COVID-19 and congenital heart disease: results from a nationwide survey //Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 6. – С. 1774.
14. Vasichkina E. et al. COVID-19 heart lesions in children: Clinical, diagnostic and immunological changes //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 2. – С. 1147.
15. Whittaker E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 //Jama. – 2020. – Т. 324. – №. 3. – С. 259-269.

УДК 616.248:616-00.19(611.018.53+577.112.6):612.017.2

Пирогов А.Б., Приходько А.Г.

РОЛЬ ФАГОЦИТОВ И IL-8 В ФОРМИРОВАНИИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА БРОНХОПРОВОКАЦИЮ ХОЛОДНЫМ ВОЗДУХОМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
Благовещенск, Россия*

Резюме. В работе показан вклад фагоцитов и IL-8 в формировании реакции бронхов на холодovou стимул у больных бронхиальной астмой (БА)

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, цитокины, бронхиальное воспаление, мокрота

Pirogov A.B., Prikhodko A.G.

THE ROLE OF PHAGOCYTES AND IL-8 IN THE FORMATION OF THE RESPONSE TO BRONCHOPROVOCATION BY COLD AIR IN ASTHMA PATIENTS

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
Blagoveshchensk, Russian Federation.*

Abstract. The study shows the contribution of phagocytes and IL-8 in asthma patients during airway reaction to cold stimulus

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, cytokines, bronchial inflammation, sputum

Введение. Провоспалительный цитокин IL-8 (CXCL8), являющийся хемокином, стимулирующим активацию и миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов из периферической крови в очаг воспаления, благодаря ассоциации трех полиморфизмов гена рецептора IL-8 α (IL-8RA) с развитием бронхиальной астмы (БА) рассматривается в непосредственной связи с инициацией воспалительного ответа на патохимической стадии болезни [3,2,6]. Воспалительный паттерн нейтрофилов и макрофагов бронхов, находящийся под регуляторным влиянием IL-8, при БА после острого воздействия холодного воздуха мало исследован.

Цель. Оценить роль фагоцитов и IL-8 в формировании реакции дыхательных путей на острую холодную бронхопровокацию у больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП).

Материал и методы. В исследование были включены больные с диагнозом неаллергической БА, среднетяжелого и легкого течения ($n=129$). Осуществлялся сбор и анализ индуцированной мокроты базовой и спонтанно продуцируемой после проведения стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) [4]. Ингаляцию осуществляли в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 , в режиме 60% должной максимальной вентиляции легких (МВЛ), рассчитываемой по формуле: должная МВЛ = должная $\text{ОФВ}_1 \times 35$ [4]. Исследование проводилось под спирометрическим контролем (Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметра ОФВ_1 до и после бронхопровокации. Критерием постановки диагноза холодная гиперреактивность дыхательных путей служило снижение (Δ , %) ОФВ_1 на 10% и более [4]. Цитологические мазки мокроты изучали в световом микроскопе по стандартной методике, описанной ранее [1], количество фагоцитов выражали в процентах. Концентрацию IL-8 в мокроте (пг/мл) определяли методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США).

Статистический анализ проводился на основе стандартных методов вариационной статистики [5]. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для всех величин принимался уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты. По результатам пробы ИГХВ 1 группа ($n=54$) – больные БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), 2 группа ($n=75$) – лица с отсутствием ХГДП: $\Delta\text{ОФВ}_1 = -18,9 \pm 1,2$ и $-3,3 \pm 0,4\%$ ($p < 0,0001$), соответственно. Уровень контроля над заболеванием по данным АСТ $16,6 \pm 0,6$, и $18,8 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$), ОФВ_1 $92,8 \pm 1,7\%$ и $95,1 \pm 1,7\%$ долж. ($p > 0,05$) в 1 и 2 группах соответственно. Исходное количество нейтрофилов в мокроте составляло $41,1 \pm 2,2$ и $34,5 \pm 2,2\%$, ($p < 0,05$), макрофагов – $36,2 \pm 2,7$ и $43,1 \pm 2,5\%$, $p > 0,05$, в 1 и 2 группах соответственно. В ответ на пробу ИГХВ процентное содержание нейтрофилов в 1 группе увеличивалось до $48,2 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$, макрофагов снижалось, составляя $28,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). Это сопровождалось у них ростом концентрации IL-8 после пробы ИГХВ с 12838 ± 2328 до 17412 ± 2980 пг/мл ($p < 0,05$), что было связано с повышением функциональной активности цитокина с целью мобилизации пула нейтрофилов в процессе холодного бронхоспазма и индукции респираторного

взрыва, приводящего к деструкции и цитолизу макрофагов при экспорте свободных радикалов в интерстиций бронхов. Во 2 группе после пробы ИГХВ концентрация IL-8 не изменялась 14639 ± 2691 и 10545 ± 1746 пг/мл ($p > 0,05$); число нейтрофилов составило $40,0 \pm 2,3\%$ ($p > 0,05$); количество макрофагов – $35,8 \pm 2,0\%$, ($p < 0,01$).

Вывод. Динамика поведения бронхиальных нейтрофилов и макрофагов в ответ на холодовую бронхопровокацию у больных БА с ХГДП связана с усилением функциональной активности IL-8 участвующих в формировании реакции бронхов на холодной стимул.

Литература

1. Воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул / Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып.59. – С.8-15. URL: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/894/809> (дата обращения: 29.09.2023)
2. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – Том 19. – №4. – С.96-102. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102> (дата обращения: 29.09.2023)
3. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека / М.Е.Меняйло, В.В.Малашенко, В.А.Шмаров [и др.] // Гены & Клетки. – 2018. – Том XIII. – № 1. – С. 65-69. DOI: 10.23868/201805007
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204с. URL: <https://cfpd.ru/documents/4-giperreaktivnost-dyhatelnyh-putej.pdf>
5. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.
6. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma / Stemmler S., Arinir U., Klein W., [et al.] DOI:10.1038/sj.gene.6364181 // Genes & Immunity. 2005. – Vol. 6. – P. 225-230. URL: <https://www.nature.com/articles/6364181> (date of the application: 21.09.2023)

УДК 616.2-022

Петренко М.А., Нагиева Л.А, Бородин Е.А.

COVID-19, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ КАТАРАКТОЙ

***ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия,
Благовещенск, Российская Федерация***

Резюме. Интенсивность окислительного стресса у больных катарактой при присоединении коронавирусной инфекции коррелирует с интенсивностью воспалительной реакции. Выявляется отчетливая связь между содержанием в крови интерлейкинов 6 и 10 и продуктов окислительной модификации липидов. У SARS-Cov2 негативных больных катарактой отчетливо связь не прослеживается.

Ключевые слова. Катаракта, COVID-19, интерлейкины, окисление, липиды, корреляции, регрессия.

Petrenko M.A., Nagieva L.A., Borodin E.A.

COVID-19, OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN CATARACT PATIENTS

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

Summary. The intensity of oxidative stress in patients with cataracts associated with coronavirus infection correlates with the intensity of the inflammatory response. A clear connection is revealed between the blood levels of interleukins 6 and 10 and products of oxidative modification of lipids. In SARS-Cov2 negative cataract patients, the connection is not clearly visible.

Keywords. Cataract, COVID-19, interleukins, oxidation, lipids, correlations, regression.

В качестве молекулярных механизмов в развитии COVID-19 рассматриваются воспаление и окислительный стресс. Ранее нами было установлено достоверно повышенное содержание в крови провоспалительных цитокинов и отдельных окисленных форм липидов у больных катарактой по отношению к здоровым людям. У больных с присоединившейся коронавирусной инфекцией эти изменения были выражены в большей степени [1].

Цель исследования. Проведение корреляционного и регрессионного анализа содержания в крови провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) и окислительно модифицированных липидов в крови SARS-Cov2 негативных больных катарактой и больных с присоединившимся COVID-19.

Материалы и методы исследования. Обследованы 140 больных катарактой с хроническими неинфекционными заболеваниями. 111 больных были SARS-Cov2 негативными (контрольная группа) и 29 с COVID-19. Больные находились на стационарном лечении в отделениях офтальмологии Амурской областной клинической больницы и Благовещенской городской клинической больницы. Корреляционный и регрессионный анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 64. Были проанализированы парные корреляции и рассчитаны коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и окисленных форм липидов (диеновые конъюгаты - ДК, конъюгированные диены и кетодиены, гидроперекиси липидов - ГЛ) и антиоксидант витамин Е.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

На рисунке 1 представлены сдвиги в содержании продуктов окисления липидов и ИЛ в обследуемых группах. Если в контрольной группе по отношению к здоровым людям было увеличено содержание главным образом ГЛ, то в группе больных с коронавирусной инфекцией были увеличены все определяемые продукты окисления липидов. Определяемые ИЛ были повышены как в контрольной группе, так и в группе с COVID-19, но в последней, изменения были выражены в большей степени.

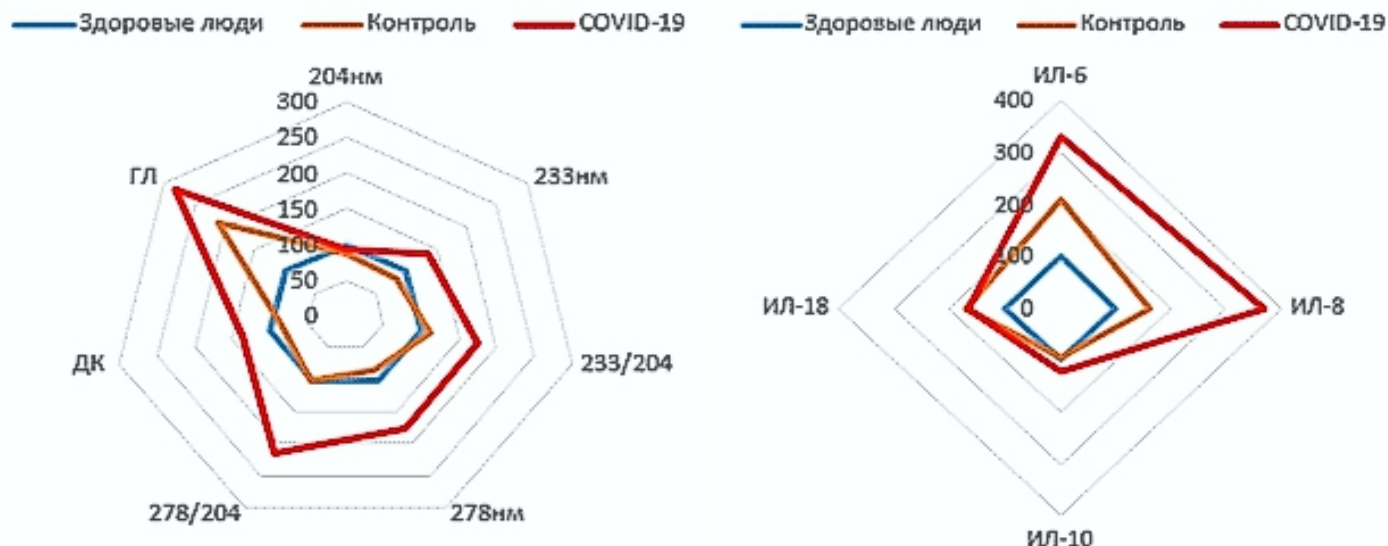


Рисунок 1. сдвиги в содержании продуктов окисления липидов (слева) и ИЛ (справа) в обследуемых группах (% от здоровых людей).

Корреляции между содержанием ИЛ и окислительно-модифицированных форма липидов в крови в обследованных группах отражены в таблице 1.

Таблица 1.

Корреляции в содержании ИЛ и продуктов окисления липидов в крови в обследованных группах

ИЛ	Группа	E_{204}	E_{233}	E_{233}/E_{204}	E_{278}	E_{278}/E_{204}	ДК	ГЛ
ИЛ-6	Контроль	-0,19	0,01	0,13	-0,01	0	0,1	-0,08
	COVID-19	-0,26	0,50*	0,56**	0,53**	0,59***	0,50**	0,45*
ИЛ-8	Контроль	-0,20*	0,14	0,26	-0,06	-0,01	0,14	-0,22
	COVID-19	0,22	-0,07	-0,18	-0,15	-0,09	-0,07	0,60**
ИЛ-10	Контроль	-0,02	-0,05	-0,04	0,01	0	-0,05	0,14
	COVID-19	-0,08	0,52**	0,70***	0,73**	0,80***	0,53**	0,61*
ИЛ-18	Контроль	0,18	-0,05	-0,24	-0,02	-0,13	-0,16	0,16
	COVID-19	0,13	-0,36	-0,36	-0,31	-0,16	-0,36	-0,17

E_{204} – поглощение неокисленных липидов; E_{233} – поглощение диеновых конъюгатов; E_{278} – поглощение конъюгированных диенов и кетодиенов; ДК – диеновые конъюгаты; ГЛ – гидроперекиси липидов; * Уровень значимости $p < 0,05$; ** Уровень значимости $p < 0,01$; *** Уровень значимости $p < 0,001$

В контрольной группе не были выявлены значимые корреляций между содержанием в крови окисленных форм липидов и определяемых ИЛ. В отличие от этого в группе больных катарактой с присоединившимся COVID-19 выявлены значимые корреляции для всех ИЛ, причем для ИЛ-6 и ИЛ-10 большинство корреляций были средней силы и сильными. Минимальное количество значимых корреляций выявлено для ИЛ-8.

С целью установления количественной зависимости содержания окисленных форм липидов от содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в группе больных с COVID-19 был проведен регрессионный анализ. Результаты определения коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

Коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови окисленных форм липидов и ИЛ-6

Регрессионная статистика		E233	E233/E204	E278	E278/E204	ДК	ГЛ
Регрессия (значимость F)		0,041	0,02	0,035	0,012	0,041	0,068
Y-пересечение	Коэффициент	0,048	0,011	0,013	6,19	84,8	76,5
	P	0,05	0,009	0,229	<0,001	<0,001	<0,001
Переменная X1	Коэффициент	0,022	0,002	0,006	0,641	1,72	0,082
	P	0,02	0,035	0,012	0,041	0,068	0,979

Таблица 3

Коэффициенты парной линейной регрессии между содержанием в крови окисленных форм липидов и ИЛ-10

Регрессионная статистика		E ₂₃₃	E ₂₃₃ /E ₂₀₄	E ₂₇₈	E ₂₇₈ /E ₂₀₄	ДК	ГЛ
Регрессия (значимость F)		0,027	0,274	<0,001	0,274	0,026	0,419
Y-пересечение	Коэффициент P	0,0421	5,23	0,014	2,16	8,23	90,7
		<0,001	0,148	<0,001	0,148	<0,001	<0,001
Переменная X1	Коэффициент P	0,002	-0,634	0,002	-0,262	0,359	0,695
		0,027	0,274	<0,001	0,274	0,026	0,419

Для большинства определяемых продуктов окисления липидов зависимость их содержания в крови от содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 является значимой

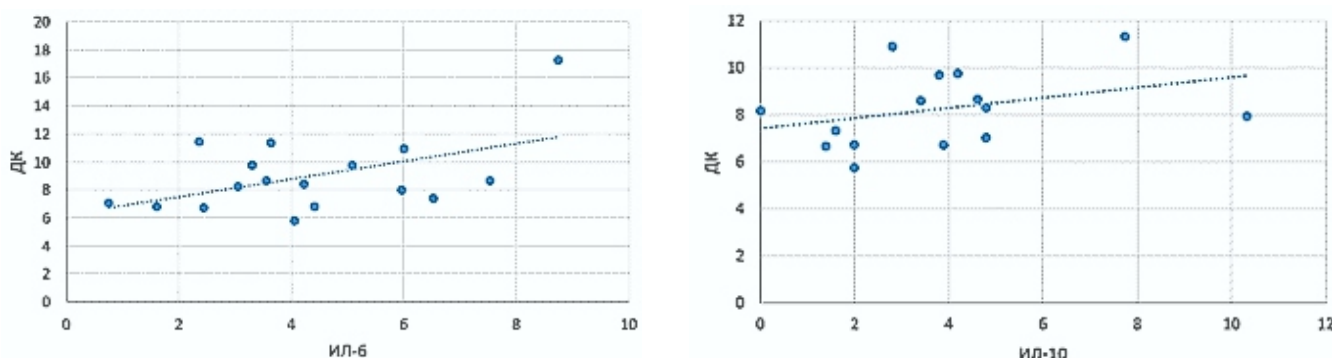


Рисунок 2. График линейной регрессии для содержания в крови ДК от содержания ИЛ-6 и ИЛ-10

Уравнения, отражающее эту зависимость имеет вид:

$$[ДК]=84,8+[ИЛ-6]*1,72$$

$$[ДК]=8,23+[ИЛ-10]*0,359$$

Выводы. Результаты корреляционного и регрессионного анализа подтверждают связь воспаления и окислительного стресса у больных катарактой при присоединении коронавирусной инфекции. Эта связь наиболее отчетливо прослеживается в случае ИЛ-6 и ИЛ-10.

Литература

1. Кукес 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. 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. Актуальные проблемы патофизиологии Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. Чита, 2022. С. 29-32.

УДК: 616.24 – 002 – 02 – 092

Петрова Е.Э., Хубракова Л.В., Иванова С.С.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР)

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Аннотация. Рассмотрены различные варианты этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии (ВП). Показано, что существуют множество различных возбудителей ВП, влияющих на дальнейшее развитие заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, патогенез, бактериальный клиренс, система гемостаза.

Petrova E.E., Khubrakova L.V., Ivanova S.S.

CURRENT CONCEPTS ABOUT ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (REVIEW)

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Different variants of etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia (+VP) are considered. It is shown that there are many different pathogens of EP, affecting the further development of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, etiology, pathogenesis, bacterial clearance, hemostasis system.

Актуальность. Пневмония – острое инфекционное заболевание, полиэтиологичное по своей природе, характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени респираторными

нарушениями, синдромами интоксикации, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием тени инфильтрации на рентгенограмме грудной клетки [12].

Внебольничная пневмония (ВП) - развивается вне стационара, в течение первых 48 часов с момента госпитализации [12]. На сегодняшний день это инфекционное заболевание считается одним из самых распространенных во многих странах мира. В структуре общей заболеваемости болезнью органов дыхания ВП занимает второе место у взрослого населения и первое - у детей [1].

Более 100 микроорганизмов могут вызвать пневмонию. Наиболее частыми возбудителями являются: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* spp., *Legionella* spp., вирусы гриппа, аденовирус и другие [2].

Цель исследования. Анализ и обобщение имеющихся новых данных об этиологии и патогенезе внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. С целью обобщения имеющихся новых данных об этиологии и патогенезе внебольничной пневмонии проведен обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Поиск исследований проводился с помощью биомедицинских баз данных «PubMed» и «eLIBRARY».

Результаты и их обсуждение

Этиология

На сегодняшний день, по мнению авторов ВП вызывают различные микроорганизмы, так, по мнению Кругляковой Л. В. с соавторами в последние годы значительно возросло количество регистрации ВП вирусной этиологии. В этиологической структуре удельный вес лабораторно подтвержденных вирусных пневмоний на 2022 г. составил 15,32% от общего количества, бактериальных пневмоний - 12,30% [13]. Преимущественно пневмонией осложняется гриппозная инфекция [1,4]. Так, заболеваемость гриппом в 2022 г. составила 60,80 на 100 тыс. населения, что в 4 раза больше показателя прошлого года (2021 г. - 14,96 на 100 тыс. населения) [13]. К пневмотропным вирусам относят также риновирусы, синцитиальный вирус. В последние годы возросла роль коронавируса, который может вызывать ряд заболеваний - от легких форм ОРВИ до тяжелого острого респираторного синдрома [1]. В наблюдении Liu Y. et al., описана аденовирусная этиология ВП. Как тяжелая вирусная пневмония, аденовирусная пневмония чаще всего наблюдается у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет [9]. Nascimento-Carvalho С.М. в своей статье связывала рост вирусной этиологии с внедрением бактериальных конъюгированных вакцин, в частности вакцин против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и пневмококковых конъюгированных вакцин (PCV), которые являются бактериальными возбудителями ВП среди детей в возрасте до 5 лет [4].

Круглякова Л. В. также высказывалась о том, что главным возбудителем ВП независимо от тяжести течения по-прежнему остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [1,4].

В настоящее время всё большее внимание уделяется возбудителям атипичных пневмоний: риккетсии, микоплазмы, хламидии, легионеллы [2, 5]. *Chlamydia pneumoniae* (CP) – одна из основных причин ВП атипичной этиологии у детей и взрослых, по распространенности уступающая только *Mycoplasma pneumoniae* (MP), наряду с которой вызывает широкий спектр клинических проявлений от острого среднего отита, синусита

до затяжного коклюшеподобного кашля и внелегочных заболеваний [10]. Среди всех случаев острых респираторных заболеваний на долю *M. pneumoniae* приходится от 7 до 30% [2, 3, 12]. В своем исследовании Нестеренко З.В. указывает на смешанную этиологию ВП, такую как вирусно-бактериальную или микоплазменно-вирусную. Однако, не смотря на многочисленные исследования, проведенные по изучению особенностей воздействия инфекционных агентов на макроорганизм, более двух возбудителей одновременно не изучалось [6]. У 75% детей раннего возраста с иммуносупрессией регистрируется заражение *Pneumocystis jirovecii* [8, 12].

Установлено, что на этиологию развития ВП влияет регион проживания, наличие или отсутствие соматической патологии, возраста и социальный статус. Круглякова Л.В. описала наиболее вероятных возбудителей при определенных клинических ситуациях. Так, для ВП развившихся у пациентов с алкогольной зависимостью, обычно этиологическими агентами являются пневмококк, энтеробактерии и анаэробы;

- у курильщиков и больных хронической обструктивной болезнью легких – пневмококк, грамотрицательные палочки, легионелла;

- у больных с сахарным диабетом - пневмококк, золотистый стафилококк;

- у обитателей домов престарелых - пневмококк, энтеробактерии, гемофильная и синегнойная палочки, золотистый стафилококк, анаэробы [1].

Патогенез

По современным представлениям патогенез ВП достаточно сложен и не все его аспекты изучены в полном объеме. Антимикробная защита легких – укомплектованная система, включающая физические (фильтрация легких в верхних отделах, кашель), иммунологические факторы местного и клеточного иммунитета (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты), система комплемента, участвующие в процессе удаления бактерий, а также система гемостаза. Выявлен полиморфизм генов цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF G308A, IL 10C592A, IL 10C819T, IL 10G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14 C159T) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS C786T), влияющий на тяжесть заболевания и прогноз болезни [1, 2]. Комплемент усиливает воспалительную реакцию макроорганизма, в частности, при активации IL-1 происходит синтез фибриногена в легких после инфицирования пневмококком и сопровождается гиперкоагуляцией с целью контроля над бактериальной инфекцией. В отношении *S. Aureus*, он непосредственно активизирует коагуляционный каскад. Известно, что этот микроорганизм синтезирует две коагулазы – классическую коагулазу (Coa) и белок, связывающий фактор фон Виллибранда, которые способны активировать протромбин путем формирования специфического комплекса [6]. Таким образом, коагулазы стафилококка способствуют образованию фибринового сгустка вокруг бактериальных клеток. Кроме того, в клеточной стенке *S. aureus* локализуются фибриноген-связывающие белки, которые облегчают адгезию к поверхностям тромбоцитов, а также способствуют сцеплению стафилококков между собой. Образование большой массы клеток в присутствии фибриногена является защитным планом против фагоцитоза [7]. Толстова Е.М. писала о том, что немаловажную роль играет спорообразующий токсин – лейкоцидин Пантона - Валентайна (ПВЛ), который обладает мощной литической активностью в отношении привлеченных в очаг воспаления гранулоцитов, вызывая

некроз легочной паренхимы [5].

Толстова Е.М. в своем исследовании утверждала, что вирус гриппа повышает восприимчивость организма к бактериальным инфекциям. Вирус нарушает опосредованный макрофагами бактериальный клиренс за счет повреждения эпителия. Последующее накопление обломков и нарушение эвакуации приводит к закупорке мелких дыхательных путей, препятствуя элиминации бактерий. Нейраминидаза разрушает сиаловую кислоту респираторного эпителия, увеличивает адгезию бактерий, происходит разрушение эпителиальных клеток, нарушается мукоцилиарный клиренс, снижается количество легочных альвеолярных макрофагов. Все вышеперечисленное способствует реализации бактериальной коинфекции, а при определенных характеристиках возбудителя - развитию быстро прогрессирующей деструктивной пневмонии [7, 5]

Нестеренко З.В. также писала в своей статье о роли бронховаскулярного и аэрогематического барьеров. Оба эти барьера имеют в своем составе представительство иммунной системы: макрофагально-лимфоцитарные скопления клеток в проксимальных отделах, в дистальных отделах - диффузно инфильтрирующие интерстиции клетки лимфоидной системы. В аэрогематическом барьере неизменным участником иммунных реакций и необходимым звеном в цепи утилизации сурфактанта являются макрофаги. Автор писала о том, что пневмонии у детей с интерстициальным компонентом могут вызывать внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), а также аденовирусы и прочие. В частности, хламидии угнетают апоптоз инфицированных клеток и в то же время в конце своего цикла развития способны индуцировать клеточную смерть [6, 10].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о полиэтиологичности возникновения внебольничной пневмонии, однако основными возбудителями которой на современном этапе являются преимущественно вирусы. Среди ряда вирусных возбудителей особенно выделяют вирус гриппа. Среди бактериальной этиологии внебольничных пневмоний по-прежнему лидирующим остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). В последние годы всё большее внимание уделяется возбудителям атипичных пневмоний.

Не исключается влияние факторов в развитии внебольничных пневмоний как со стороны организма, так и окружающей среды. Немаловажную роль в защите по-прежнему играют факторы местного и общего иммунитета. Среди таких факторов можно выделить систему комплимента, мукоцилиарный клиренс, бронховаскулярный и аэрогематический барьеры и даже систему гемостаза.

Не смотря на продолжительное изучение и многочисленные исследования патогенеза ВП достаточно сложен и не все его аспекты раскрыты в полном объеме. Дальнейшее изучение этиологии и патогенеза заболевания приведет к улучшению диагностики и лечения внебольничных пневмоний.

Литература

1. Круглякова, Л. В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л. В. Круглякова, С. В. Нарышкина, А. Н. Одириев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 120-134. – DOI 10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136. – EDNVWRPNI.

2. Кошкарина, Е. А. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор) / Е. А. Кошкарина, Д. В. Квашина, И. Ю. Широкова // Журнал МедиАль. – 2019. – № 1(23). – С. 7-18. – DOI 10.21145/2225-0026-2019-1-7-18. – EDN BVNXOH.
3. Нестеренко, З. В. Клинические метаморфозы пневмонии у детей в XXI веке (обзор литературы) / З. В. Нестеренко // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 38-43. – EDN ZGIZEB.
4. О патогенезе деструктивной пневмонии в период COVID-19 клиническое наблюдение О.В.Зайцева, Е.М.Толстова, Д.В.Хаспеков, Н.В.Ткаченко, Н.А.Шолохова, Х.Ю.Симоновская, Т.Ю.Беляева.
5. Романовская, О. Ф. Хламидийная пневмония у детей / О. Ф. Романовская, О. Н. Романова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 40-49. – DOI 10.34883/PI.2020.9.1.004. – EDN GEIUDV.
6. Современный взгляд на проблемы деструктивных пневмоний у детей Е.М. Толстова, О.В. Зайцева М.В. Беседина, Д.В. Хаспеков, Т.Ю. Беляева
7. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией / А. А. Баранов, Р. С. Козлов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 17-41. – DOI 10.15690/pf.v20i1.2534. – EDN ZQENTG.
8. Фельдман С, Андерсон Р. Факторы вирулентности пневмококка при внебольничной пневмонии. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Май; 26 (3): 222-231. doi: 10.1097 / MСP.0000000000000674. PMID: 32149750.
9. Huang W, Xu X, Zhao W, Cheng Q. Refractory Mycoplasma Pneumonia in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Laboratory Features and Predictors. *J Immunol Res.* 2022 Jun 26;2022:9227838. doi: 10.1155/2022/9227838. PMID: 35795531; PMCID: PMC9251082.
10. Liu Y, Shen Y, Wei B. The Clinical Risk Factors of Adenovirus Pneumonia in Children Based on the Logistic Regression Model: Correlation with Lactate Dehydrogenase. *Int J Clin Pract.* 2022 Mar 24;2022:3001013. doi: 10.1155/2022/3001013. PMID: 35685584; PMCID: PMC9159200.
11. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J).* 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1(Suppl 1):29-38. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.08.003. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518547; PMCID: PMC7094337.
12. Zakrzewska M, Roszkowska R, Zakrzewski M, Maciorkowska E. Pneumocystis Pneumonia: Still a serious disease in children. *J Mother Child.* 2021 Jan 29;23(3):159-162. doi: 10.34763/devperiodmed.20192303.159162. PMID: 33759428; PMCID: PMC8522405.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

УДК: 616.24-005.98:158.18

Преображенский Н.Д., Кобзарь Н.Е.,
Михайлов В.П., Порсева В.В.

ОТЕК ЛЕГКИХ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Ярославль, Россия*

Резюме. В статье рассматриваются результаты собственных экспериментальных исследований с анализом современных отечественных и иностранных научных работ. Приводятся оригинальные данные о возможном влиянии холестерина на степень гидратации и кровенаполнения легких, резистентность эритроцитов в условиях моделирования гемодинамической формы отека легких у крыс. Проведенный анализ установил возможность участия холестерина в патогенезе отека легких.

Ключевые слова: отек легких, мезатон, метил- β -циклодекстрин, холестерол-метил- β -циклодекстрин, крыса.

Preobrazhensky N.D., Kobzar N.E.,
Mikhailov V.P., Porseva V.V.

PULMONARY EDEMA AND PROSPECTS OF PATHOGENETIC THERAPY
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract. The article presents the results of own experimental studies with an analysis of modern domestic and foreign scientific works. The original data are presented on the possible effect of cholesterol on the degree of hydration and blood filling of the lungs, the resistance of erythrocytes in the conditions of modeling the hemodynamic form of pulmonary edema in rats. The analysis revealed the possibility of the participation of cholesterol in the pathogenesis of pulmonary edema.

Key words: pulmonary edema, mezaton, methyl- β -cyclodextrin, cholesterol-methyl- β -cyclodextrin, rat.

Отек легких (ОЛ) – это избыток воды во внесосудистых пространствах легких, возникающий при нарушении механизмов, поддерживающих баланс между количеством жидкости, поступающей в легкие и покидающей их [8]. ОЛ может развиваться при самой разнообразной патологии и является жизнеугрожающим осложнением. В зависимости от причин, механизмов развития и клинического течения выделяют кардиогенный и некардиогенный ОЛ [9].

Нами была использована экспериментальная модель гемодинамической формы ОЛ у взрослых самцов крыс путем внутривенного введения 1% раствора мезатона, более специфичного, чем норадреналин, агониста альфа1-адренорецепторов, однократно в дозе 0,5 мг/кг с последующей оценкой показателей гидратации и кровенаполнения легких через различные временные интервалы 5, 50, 120 минут после эдемогенных воздействий [2]. Во всех случаях легкие крыс были увеличены в размерах, имели темно-багровый цвет, диффузные мелкоочаговые кровоизлияния, при нажатии из трахеи

выделялась пенистая жидкость. Это сочеталось со значимым увеличением количества отечной жидкости и степени кровенаполнения легких. Так, через 5, 50, 120 минут после введения мезатона показатель легочного коэффициента (ЛК) значимо увеличился более чем в 2 раза, а показатель сухого остатка (СО) значимо снижался на 30% уже через 5 и 50 минут после введения мезатона и на 23% через 120 минут. При этом, ОЛ сохранялся во всех исследуемых временных интервалах после введения мезатона, что позволяет использовать эти результаты для анализа эдемогенных и противоэдемогенных воздействий при развитии ОЛ.

Независимо от типологии форм ОЛ, ведущим патогенетическим механизмом его развития является повышение проницаемости аэрогематического барьера [9]. Увеличение количества отечной жидкости в лёгочной ткани при развитии нейрогенной формы ОЛ связывают с переходом воды, белков и электролитов из кровеносного русла сначала в интерстициальное, а затем – в альвеолярное пространство лёгких [7]. При этом развивается гемоконцентрация, выраженность которой обусловлена увеличением вязкости крови, что наряду с изменением белкового спектра плазмы способствует усилению агрегации и компенсируется повышением деформируемости эритроцитов в цельной крови.

Нашими исследованиями установлено, что развитие данной формы ОЛ сочеталось с уменьшением осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ), гемолиз эритроцитов начинался в 0,65% растворе хлорида натрия (контрольная группа – 0,55%) в анализируемых растворах с концентрациями: 0,2; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45; 0,5; 0,55; 0,6; 0,65; 0,7; 0,75; 0,8; 0,85 % [3]. Анализ ОРЭ при моделировании ОЛ потребовал определения детальных различий в определении установочной точки гемолиза. Поэтому были введены критерии: минимальная ОРЭ (минОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой начинают гемолизироваться первые наиболее «слабые» (показатель гемолиза $\geq 5\%$) эритроциты; максимальная ОРЭ (максОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой гемолизируются все или почти все эритроциты (показатель гемолиза $\geq 80\%$). Развитие гемодинамического ОЛ сопровождалось снижением зон резистентности (максОРЭ, минОРЭ), но особенно минОРЭ [4], что указывало на повышение проницаемости мембран эритроцитов.

Повышение проницаемости мембран эритроцитов, в том числе лёгочных мембран в патогенезе ОЛ сочетается с формированием диспропорции основных липидных компонентов мембран паренхимы лёгких [6], а именно со снижением содержания холестерина и накоплением лизофосфатидилхолина [7]. В настоящее время липидный бислой в мембране рассматривается с позиций взаимодействия лизолипидов и холестерина при участии белков с формированием белок-липидных пор, что и определяет проницаемость мембраны [1]. При этом, лизофосфолипиды снижают стабильность клеточной мембраны, а холестерол выступает в роли нейтрализатора, связывая последние и формируя структурированность мембраны. Установлено, что степень выраженности нарушений липидного обмена в ткани лёгких тесно связана с гидратацией ткани лёгких [7]. Возможно, что повышение гидрофобных свойств клеточной мембраны за счет увеличения соотношения холестерол/лизофосфолипиды в легочной ткани и может определять снижение показателей гидратации легких при развитии отека.

В качестве буфера клеточного холестерола рассматривают циклодекстрины, которые

изменяют его уровень содержания в клетке [10, 12]. При этом, производное циклодекстрина в виде его метил- β -формы (М β Ц, метил- β -циклодекстрин) обладает гидрофильностью и применяется в качестве средства доставки холестерина в клеточные мембраны. Нами установлено, что внутривенное введение комплекса холестерол-метил- β -циклодекстрин (ХМ β Ц) на фоне развившегося мезатонового ОЛ приводило к значимому уменьшению отежной жидкости и степени кровенаполнения легких [4]. Так, дополнительное внутривенное введение 1 мг/кг ХМ β Ц ($43,7 \pm 0,3$ мг холестерина в 1 г комплекса М β Ц, МР Biomedicals, LLC, France) взрослым самцам крыс на фоне развившегося мезатонового ОЛ (через 5 минут после эдемогенного воздействия) сопровождалось значимым снижением показателя ЛК в 1,3 раза и увеличением показателя СО на 23%. Введение «чистого» М β Ц, без включения с холестеролом, напротив, приводило к увеличению отежной жидкости и степени кровенаполнения легких [5]. Так, дополнительное внутривенное введение 1 мг/кг М β Ц (ООО «Кемикал Лайн», Россия) взрослым самцам крыс на фоне развившегося мезатонового ОЛ сопровождалось значимым увеличением показателя ЛК в 1,1 раза и снижением показателя СО на 25%. Отметим, что «чистый» М β Ц используется для экстракции холестерина из клеток [10, 12].

Как видно, введение ХМ β Ц привело к повышению гидрофобных свойств альвеолярной мембраны, что обусловлено по-видимому повышением содержания холестерина в ткани легких. Установлено, что количество холестерина должно превышать на 10% содержание лизофосфатидилхолина для стабильного функционирования мембранного бислоя [1]. В данном случае, введение комплекса ХМ β Ц возможно повысило соотношение холестерол/лизофосфолипиды в легочной ткани, что и определило снижение показателей гидратации и степени кровенаполнения легких. В таких условиях определение резистентности эритроцитов к эдемогенным воздействиям становится весьма перспективным с позиций оценки влияния холестерина и его биодоступности, поскольку эритроцит не может синтезировать этот липид, в том числе исключен и его транспортный обмен [11].

Нашими исследованиями установлено, что дополнительное введение ХМ β Ц крысам на фоне развившегося мезатонового ОЛ сопровождалось повышением ОРЭ, гемолиз эритроцитов начинался в 0,55% растворе хлорида натрия (контрольная группа с отеком – 0,65%, минОРЭ), а показатель максОРЭ соответствовал 0,35% раствору хлорида натрия, в контрольной группе с отеком – 0,40% и не отличался от данных интактной группы [4], что свидетельствует о расширении зоны максимальной резистентности.

Таким образом, введение ХМ β Ц крысам с гемодинамической формой ОЛ приводило к уменьшению степени гидратации и кровенаполнения легких и к повышению ОРЭ, что позволяет рассматривать холестерол как потенциальную мишень для решения задач патогенетической терапии ОЛ и требует дальнейших детальных исследований в рамках доклинических разработок.

Литература

1. Карпунин Д.В. Формирование пор в плоских липидных мембранах, содержащих лизолипиды и холестерин / Д.В. Карпунин, С.А. Акимов, В.А. Фролов. – Текст: непосредственный // Биологические мембраны. – 2005. – Т.22. – №5. – С.429–432.

2. Кобзарь Н.Е. Влияние внутривенного введения мезатона на показатели гидратации и кровенаполнения легких в эксперименте / Н.Е. Кобзарь, В.П. Михайлов, В.В. Порсева. – Текст: непосредственный // Новости медико-биологических наук. – 2021. – Т. 21. – №3. – С. 40–41.
3. Кобзарь Н.Е. Влияние мезатона на осмотическую резистентность эритроцитов в модели отека легких / Н.Е. Кобзарь, В.П. Михайлов, В.В. Порсева. – Текст: электронный // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2021. – №3. – С. 88–89. – URL: <https://spbguvn.ru/normativivoporosi/> (дата обращения: 07.09.2023).
4. Кобзарь Н.Е. Влияние водорастворимого комплекса холестерол-метил- β -циклодекстрин на развитие отека легких с анализом осмотической резистентности эритроцитов у крыс / Н.Е. Кобзарь, В.П. Михайлов, В.В. Порсева. – Текст: электронный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №82. – С. 74–79. – URL: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/984> (дата обращения: 07.09.2023).
5. Кобзарь Н.Е. Влияние метил- β -циклодекстрина и его комплекса с холестеролом на показатели гидратации легких и осмотической резистентности эритроцитов при экспериментальном моделировании отека легких / Н.Е. Кобзарь, В.П. Михайлов, Н.Д. Преображенский, В.В. Порсева. – Текст: электронный // Патогенез. – 2023. – Т.21. – №2. – С.25–30. – URL: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/733> (дата обращения: 07.09.2023).
6. Минасян Н.М. Влияние дегидратации, гипербарической оксигенации, их сочетанного воздействия на состояние липидного обмена и развитие нейрогенного отека легких: специальность 14.00.16 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук / Минасян Наталья Меружановна; Ярославская государственная медицинская академия. – Ярославль. 2003. – 24 с.: ил. – Библиогр.: с. 22–24. – Место защиты: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Текст: непосредственный.
7. Михайлов В.П. Особенности липидного обмена в легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейрогенном отеке легких / В.П. Михайлов, С.В. Попов, А.А. Шипов. – Текст: электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.14. – №4. – С. 182–184. – URL: https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=1173175&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0 (дата обращения: 07.09.2023).
8. Новицкий В.В., Уразова О.И. Патофизиология: учебник: в 2-х т; 5-е изд., перераб. и доп. / В.В. Новицкий, О.И. Уразова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – Т. 2. – 592 с.: ил. – ISBN 978-5-97046880-7 (т. 2). – Текст: непосредственный.
9. Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких / А.Г.Чучалин. – Текст электронный // Пульмонология. – 2005. – №4. С. 9-18. – URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-9-18> (дата обращения: 07.09.2023.)
10. Abe M. Imaging cholesterol depletion at the plasma membrane by methyl- β -cyclodextrin / M. Abe, T. Kobayashi. – DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100077. // J. Lipid Res. – 2021. – 62:100077. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281586/> (date of the application: 07.09.2023).

11. Chakrabarti R.S. Variability of cholesterol accessibility in human red blood cells measured using a bacterial cholesterol-binding toxin / R.S. Chakrabarti, S.A. Ingham, J. Kozlitina, A. Gay, J.C. Cohen, A. Radhakrishnan, H.H. Hobbs. – DOI: 10.7554/eLife.23355 // Elife. – 2017. – 6:e23355. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169829/> (date of the application: 07.09.2023)
12. Hinzey A.H. Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity / A.H. Hinzey, M.A. Kline, S.R. Kotha, S.M. Sliman, E.S. Butler, A.B. Shelton, T.R. Gurney, N.L. Parinandi. // Indian J. Biochem. Biophys. – 2012. – Vol.49. – №5. – P.329–341. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259319/> (date of the application: 07.09.2023).

УДК: 616.895.87-002-092

Прохоров А.С., Сахаров А.В., Гольгина С.Е.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ХЕМОКИНОВ И ИХ
ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия**

Резюме. Нами были изучены показатели 13 хемокинов в плазме крови у пациентов с манифестацией параноидной шизофрении до начала психофармакотерапии. В исследуемой группе отмечалось повышение 12 из 13 хемокинов относительно группы контроля, особенно значимыми были: CXCL8 (IL-8) повышен в 21,0 раз, CCL20 (MIP-3 α) – в 2,1 раза, CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) – в 1,5 раза, CXCL9 (MIG) – в 1,4 раза, CCL11 (Eotaxin), CXCL1 (GRO- α) – в 1,6 раза. Полученные в ходе исследования данные указывают на значимость хемокинов в патогенезе инициации шизофренического процесса.

Ключевые слова: нейровоспаление; шизофрения; первый психотический эпизод; хемокины.

Prokhorov A.S., Sakharov A.V., Golygina S.E.

**PATHOGENETIC ROLE OF SOME CHEMOKINES AND THEIR INDICATORS IN
THE MANIFESTATION OF PARANOID SCHIZOPHRENIA
Chita State Medical Academy, Chita, Russia**

Resume. We studied the parameters of 13 chemokines in blood plasma in patients with paranoid schizophrenia before the start of psychopharmacotherapy. In the study group, there was an increase of 12 out of 13 chemokines relative to the control group, especially significant were: CXCL8 (IL-8) increased 21.0 times, CCL20 (MIP-3 α) – 2.1 times, CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) – 1.5 times, CXCL9 (MIG) – 1.4 times, CCL11 (Eotaxin), CXCL1 (GRO- α) – 1.6 times. The data obtained during the study indicate the importance of chemokines in the

pathogenesis of initiation of the schizophrenic process.

Keywords: neuroinflammation; schizophrenia; the first psychotic episode; chemokines.

Введение. Гипотеза нейровоспаления считается одной из ведущих в патогенезе шизофрении, все больше исследователей в области ментального здоровья уделяют ей особое внимание [1,6]. Известный факт, что нейровоспаление осуществляется посредством активации микроглии и эндотелия гематоэнцефалического барьера, которые в свою очередь продуцируют цитокины, запуская каскады такого сложного патологического процесса, что подтверждается множеством публикаций посвященных роли цитокинов в патогенезе шизофрении [4,7]. Однако особое значение хемокинов долгое время было вне фокуса внимания ученых. К настоящему времени установлено, что хемокины активно экспрессируются в ЦНС, где выполняют множество разнообразных функций: хемотаксис иммунокомпетентных клеток в ЦНС, участие в нейровоспалении, нейротрансмиссии и нейроэндокринных функциях [5,9]. Предполагается, что изменения в системе хемокинов могут иметь отношение к манифестации и дальнейшему патогенезу шизофренического процесса [8]. Анализ литературы по данной проблеме показал, что изучение хемокинов проводилось у больных с непрерывным типом шизофрении [8], в свою очередь публикаций, посвященных манифестации данного заболевания крайне мало [3], что придает важность и актуальность нашему исследованию.

Цель исследования: изучить патогенетическую роль и показатели некоторых хемокинов у пациентов с манифестацией параноидной шизофрении.

Материалы и методы: в группу исследования вошло 18 пациентов с диагнозом «Острое преходящее психотическое расстройство с симптомами шизофрении не ассоциированное со стрессом» в возрасте от 18 до 40 лет. Группа контроля представлена 35 соматически и психически здоровыми людьми аналогичной половозрастной категории. Так же из исследования исключались потребители психоактивных веществ, люди, перенесшие ЧМТ, беременные. Обе группы дали добровольное согласие на участие в исследовании, подписав бланк информированного согласия. Венозная кровь забиралась в приемном покое при госпитализации в стационар перед назначением психофармакотерапии. Лабораторная часть работы выполнена в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Определение показателей 13 хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL17, CCL20, CXCL1, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11) в плазме крови проводили методом проточной флюориметрии с использованием тест-системы «Human Proinflammatori Chemokine Panel 1» (13-plex) (BioLegend, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ «Statistica-12».

Результаты: 12 из 13 показателей хемокинов в плазме крови у пациентов с манифестацией шизофрении были повышены относительно контрольной группы, а уровни 8 (CCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL5, CCL11, CCL20, CXCL1, CXCL8) из 13 хемокинов оказались статистически значимыми. Наиболее рекордные результаты у CXCL8 (IL-8), который превышал показатели контрольной группы в 21,0 раз ($p=0,00001$). CXCL8 запускает

активацию и миграцию нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер, усиливает оксидантную деструкцию эндотелиоцитов. У пациентов с шизофренией отмечено повышение данного хемокина в сыворотке крови и значительная экспрессия CXCL8 в тканях головного мозга. Показатели CCL20 (MIP-3 α) в 2,1 раза ($p \leq 0,02$) были выше в исследуемой группе больных шизофренией. Он активно экспрессируется в паутинном сплетении, регулируя хемотаксис и миграцию макрофагов через гематоэнцефалический барьер. Уровни CXCL1 был в 1,6 раза, а CXCL5 – в 1,5 раза ($p \leq 0,02$) повышены в группе у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Данные хемокины участвуют в хемотаксисе нейтрофилов в ЦНС, инициируя нейровоспаление, так же активно экспрессируются в головном мозге у пациентов с шизофренией. Уровень CCL11 (Eotaxin) был выше в группе исследования в 1,5 раза ($p \leq 0,04$). Он является активным участником в процессах нейродеструкции и нейрорепарации, активирует микроглиальные клетки, продуцирующие кислородные радикалы, запускает глутамат-индуцированный апоптоз нейронов. Некоторые исследователи этот хемокин называют «белок старости» и связывают с процессами старения и когнитивными нарушениями [2]. CXCL9 (MIG) в 1,4 раза ($p \leq 0,002$) был повышен в исследуемой группе. Показатели CXCL10 (IP-10) были выше 1,5 раза ($p \leq 0,05$) чем контрольной группе. CXCL10 способствует миграции нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер, запускает процессы апоптоза нейронов, активирует микроглиальные клетки. Так показатель CCL4 (MIP-1 β) в 1,1 раза превышал показатели контрольной группы ($p \leq 0,02$). Известно, что CCL4 активно секретируется иммунными клетками и эндотелиоцитами и обладает хемоаттрактантными свойствами, поддерживает хроническое воспаление. CCL2 (MCP-1) и CCL17 (TARC) имели тенденцию к росту, однако показатели не были статистически достоверными. Для CCL5 (RANTES), CCL3 (MIP-1 α) и CXCL11 (I-TAC) не были получены статистически значимые отличия.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о роли хемокиновой системы в патогенезе манифестации шизофрении, предположительно, за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунокомпетентных клеток, активации и хемотаксиса преимущественно нейтрофилов и моноцитов в ЦНС, усиления синтеза цитокинов и хемокинов нейроглией. Возможно, хемокины могут вносить свой вклад в особенности клиники и течения данного заболевания. Не исключено, что в перспективе они могут стать биологическими маркерами положительного ответа на психофармакотерапию, что требует дальнейших биологических и клинических исследований.

Литература

1. Костюкова А.Б., Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы / А.Б Костюкова, С.Н. Мосолов // Журн. Современная терапия психических расстройств. – 2013. №4 - С. 8 – 17.
2. Кузник Б.И., "Белок старости" CCL11, "белок молодости" GDF11 и их роль в возрастной патологии / Б.И. Кузник, В.К. Хавинсон, Г.А. Рыжак, Н.С. Линькова, Л.С. Козина, Ц. Салл. // Журн. Успехи Геронтологии. – 2016 ; - Т. 29, № 5. –С. 722-731. PMID: 28556640.

3. Сахаров А.В. Изменение некоторых провоспалительных хемокинов, цитокинов и показателей нейродеструкции в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками / А.В. Сахаров, И.В. Мындускин, П.П. Терешков, А.С. Озорнин, С.Е. Голыгина // Российский психиатрический журнал. - 2021. №4. С. 61-67.
4. Barichello T. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders / T. Barichello, F. Kapczinsk, J. Quevedo // Neuroscience. - 2015; №300 - P. 141–154. - doi: 0.1016/j.neuroscience.2015.05.018
5. Miller, R.J. Chemokine action in the nervous system / W. Rostene, E. Apartis, G. Banisadr, K. Biber, E.D Milligan, F.A White,.; J. J. Zhang // J. Neurosci. – 2008. №28. –P. 11792-11795. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3588-08.2008.
6. Muller N. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders / N. Muller, M. Ackenheil // Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. – 1998. № 22 – P. 1–33. - doi: 10.1016/s0278-5846(97)00179-6. - PMID: 9533165.
7. Monji A. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia / A. Monji, T. Kato, S. Kanba // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2009. № 63 – P. 257–265. - doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x. - PMID: 19579286.
8. Hong S. Abnormalities in Chemokine Levels in Schizophrenia and Their Clinical Correlates. Schizophr. Res. / S. Hong, E. E. Lee, M. A. Sirkin // j. schres. - 2017; №181 –P: 63–69. - doi: 10.1016/.2016.09.019.
9. Reaux-Le Goazigo, A. Current status of chemokines in the adult CNS / A. Reaux-Le Goazigo, J. Van Steenwinckel, W. Rostene, S. Melik Parsadaniantz // J. Prog Neurobiol. – 2013. №104. – P. 67–92. - doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.001. - PMID: 23454481.

УДК: 616.151.5-072.7

Пучиньян Д.М., Садчиков Д.Д., Шахмартова С.Г.

ОЖИДАЕМЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ ХИРУРГА ОТ СКРИНИНГОВОЙ КОАГУЛОГРАММЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

*Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии
ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.
Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия*

Резюме. Оценка состояния системы гемокоагуляции у больных с повышенным риском развития гемокоагуляционных осложнений приобретает особую важность с учётом предстоящего хирургического вмешательства. Цель: демонстрация информативности скрининговой коагулограммы у пациентов перед выполнением им первичного и ревизионного эндопротезирования коленного сустава. Показано, что интерпретация врачом скрининговой коагулограммы больного не позволяет объективно охарактеризовать состояние системы гемокоагуляции.

Ключевые слова: скрининговая коагулограмма; система гемокоагуляции; информативность

Puchinyan D.M., Sadchikov D.D., Shakhmartova S.G.

**EXPECTED DATA NEEDS OF A SURGEON
IN A SCREENING COAGULOGRAM AND REALITY**

**Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov
State Medical University n.a. V.I. Razumovsky,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia**

Abstract. Assessing the condition of hemocoagulation system in patients with an increased risk of hemocoagulation complications is of particular importance in view of the upcoming surgical intervention. The objective of this study is to evince the information capacity of screening coagulogram in patients prior to their primary or revision knee arthroplasty. It has been shown that a doctor's interpretation of a patient's screening coagulogram does not allow objective characterization of the condition of hemocoagulation system.

Key words: screening coagulogram; hemocoagulation system; information capacity

Эндопротезирование суставов существенно сказалось на качестве жизни пациентов травматологических и ортопедических стационаров, ревматологических отделений лечебных учреждений. Однако, несмотря на совершенствование техники оперативного вмешательства, улучшение качества используемых материалов для изготовления эндопротезов и доведение их до эксплуатационного совершенства, перед оперирующим хирургом остается проблематичной задача сведения до минимума опасности развития послеоперационных осложнений, среди которых лидируют воспалительные и гемокоагуляционные. Послеоперационные осложнения воспалительного характера – инфекционной и асептической (индивидуально несовместимой к материалу конструкции) природы – являются причиной несостоятельности первичного эндопротезирования и необходимости выполнения ревизионного вмешательства. Геморрагические и тромботические осложнения не только увеличивают сроки восстановительного периода, но и чреваты опасностью для жизни пациента.

Известно, что риск развития гемокоагуляционных осложнений особенно велик у пациентов с травмами и операциями в зоне бассейна нижней полой вены и увеличивается после ранее выполненного хирургического вмешательства и воспалительных процессов [1, 2, 3].

Для оценки риска развития гемокоагуляционных осложнений используют различные шкалы, учитывающие анамнестические сведения, а также результаты скрининговых локальных тестов, позволяющих выявить достаточно грубые отклонения в функционировании системы гемокоагуляции и, соответственно, выделить лиц с предрасположенностью к развитию тромботическим или геморрагическим эпизодам в интра- и постоперационном периодах [4, 5].

Целью настоящего сообщения явилось определение информационной ценности скрининговой коагулограммы в оценке состояния системы гемокоагуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава III стадии накануне выполнения первичного эндопротезирования и у больных с купированным послеоперационным инфекционным осложнением перед проведением ревизионного эндопротезирования.

Материал и методы исследования. Исследована цитратная кровь 66 пациентов с хроническим остеоартритом коленного сустава (4 мужчин и 62 женщины). Все больные были разделены на две группы: 20 больным (группа 1) предстояло выполнение первичного эндопротезирования, а 46 (группа 2) – ревизионного из-за развившихся послеоперационных осложнений в виде перипротезной инфекции и асептической несостоятельности первичного эндопротезирования. Ко времени предстоящей повторной операции воспалительный процесс у больных группы 2 был купирован. В контрольную группу вошло 13 практически здоровых человек (4 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 42 до 66 лет – 58,0 [46,5; 59,5]. Возраст пациентов группы 1 был в пределах от 51 до 75 лет – 59,5 [55,5; 66,0; P = 0,07], а группы 2 – 66,0 [60,0; 70,0; P по отношению к контрольной группе = 0,001, по отношению к группе 1 = 0,03]. Больные группы 2 были старше пациентов группы 1, что в какой-то мере подтверждает значение возрастного фактора в благополучном протекании послеоперационного периода. У лиц контрольной группы и групп пациентов сопутствующим заболеванием был атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных сосудов.

Согласно рекомендации Минздрава России скрининговая коагулограмма включала определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), количества фибриногена (Ф-ген) и тромбинового времени (ТВ) (реактивы фирмы «Ренам», Россия) с использованием автоматического коагулометра «Severon alpha» фирмы «Technoclone» (Австрия).

Полученный численный материал распределен соответственно группам и подвергнут статистической обработке в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10 с предварительной проверкой на нормальность распределения вариационных рядов по методу Шапиро – Уилка. Описательная статистика проведена непараметрическим методом с вычислением медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q25; Q75). Сравнение между группами проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия между группами считали статистически значимым при уровне P < 0,05.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены результаты выполненных исследований.

Таблица 1

Результаты скрининговой коагулограммы накануне первичного (группа 1) и ревизионного эндопротезирования (группа 2) больных с остеоартритом коленного сустава

Показатель	Контрольная группа (n = 13) (референтные значения)	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 46)
АЧТВ, с	27,3 [24,7; 28,7] (23,0 – 37,0)	30,4 [26,7; 34,5] P1 = 0,0314	29,0 [27,4; 33,7] P1 = 0,0163 P2 = 0,3378
ПВ, с	14,1 [13,5; 14,4] (12,0 – 18,0)	10,6 [10,2; 11,3] P1 = 8,35E-07	14,8 [14,0; 16,1] P1 = 0,0324 P2 = 6,89E-11

Ф-ген, г/л	3,29 [2,96; 3,545] (2,0 – 4,0)	4,56 [3,56; 5,55] P1 = 0,0025	4,48 [3,8; 5,7] P1 = 0,0002 P2 = 0,2605
ТВ, с	11,2 [10,8; 11,9] (10,0 – 14,0)	15,3 [14,2; 17,2] P1 = 5,07E-05	12,0 [11,0; 13,0] P1 = 0,3237 P2 = 0,3238

Примечание: P1 – статистически значимые отличия по сравнению с данными контрольной группы; P2 – статистически значимые отличия по сравнению с данными группы 1. В обычных скобках представлены референтные значения показателей у практически здоровых людей (контрольная группа).

Подойдем к анализу данных таблицы с двух сторон: с позиции научного сотрудника, который манипулирует, как правило, усредненными величинами, и с позиции практического врача, работающего с конкретными численными значениями лабораторных показателей.

Анализируя усредненные табличные данные по пациентам, которым предстоит перенести операцию по эндопротезированию коленного сустава по поводу деформирующего гонартроза (группа 1), можно констатировать, что удлинение АЧТВ и одновременное укорочение ПВ, свидетельствуют о сочетании угнетения внутреннего и активации внешнего пути образования протромбиназы. Данный факт отражает дисфункциональное состояние начальных этапов процесса гемокоагуляции. Увеличение концентрации фибриногена в плазме крови отражает наличие в организме выраженного воспалительного процесса. Более длительное ТВ по отношению к контрольному значению на фоне гиперфибриногемии указывает на повышенное присутствие естественных прямых антитромбинов, что может сказаться на замедлении конечного этапа процесса гемокоагуляции – перехода фибриногена в фибрин. В целом, можно предположить, что у больных группы 1 система гемокоагуляции находится в состоянии напряжения, её адаптационные механизмы мобилизованы, имеется определенный риск срыва адаптации.

Практический врач в своей интерпретации лабораторных тестов ориентируется на референтные значения. Так, в его представлении у одной части больных группы 1 АЧТВ и ПВ соответствуют норме, у другой части – укорочение ПВ связывается со склонностью к гиперкоагуляции. Повышенный уровень фибриногена сигнализирует о воспалении, что не вызывает сомнений, так как практически любое заболевание сопровождается активацией иммунной системы с усиленным синтезом белков острой фазы. А вот ТВ вызывает озабоченность – высокая активность антитромбина может определить склонность к гипокоагуляции. А не является ли удлинение ТВ адаптивной реакцией на активацию образования протромбиназы по внешнему пути? Скорее всего, это компенсаторный ответ системы. Таков один из вариантов трактовки. В любом случае данные скрининговой коагулограммы не дают возможности оценить весь процесс в целом, так как по мозаичности полученных сведений далеко не всегда можно воспроизвести близкое к истинному состояние системы свертывания крови. Кроме того, на результат интерпретации влияет профессионализм врача, опыт его работы.

Научный анализ результатов скрининговой коагулограммы пациентов, которым предстоит ревизионное эндопротезирование (группа 2), показал угнетение внутреннего и внешнего путей образования протромбиназы, наличие воспаления. Можно

предположить, что у данной категории пациентов имеются признаки коагулопатии потребления, а, следовательно, повышена опасность развития послеоперационных гемокоагуляционных осложнений. Практический врач, сравнив индивидуальные данные больного с референтными значениями показателей, заключил бы, что показатели системы гемокоагуляции в пределах нормы, гиперфибриногенемия указывает на наличие воспалительного процесса.

Приведённые варианты интерпретации показателей скрининговой коагулограммы отражают её ограниченность в использовании как фактора риска развития послеоперационных гемокоагуляционных осложнений. Повышение информативности коагулологических исследований пациентов видится в применение глобальных тестов, которые позволяют оценить в едином временном континууме динамику процесс коагуляции крови или плазмы [6-12].

Заключение. Скрининговая коагулограмма ограничивает возможности объективной оценки состояния гемокоагуляции, так как рассчитана на выявление избытка или дефицита количества (активности) факторов свертывания крови. Опыт использования глобальных методов исследования состояния системы гемокоагуляции однозначно указывает на целесообразность внесения их в клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению заболеваний, в патогенезе которых изменения коагуляционных и фибринолитических свойств крови играют не последнюю роль.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение тромбоемболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.В. Андрияшкин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т. 28, № 3. – С 136-166. – URL: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1993> (дата обращения: 12.10.2023).
2. Профилактика тромбоемболических осложнений при повреждениях опорно-двигательной системы. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2022. – С. 720-725.
3. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е.И. Селиверстов, К.В. Лобастов, Е.А. Илюхин [и др.] // Флебология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 152–296. – URL: <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152> (дата обращения: 09.10.2023).
4. Клинические рекомендации. Гонартроз (2021-2022-2023). Утверждены Минздравом РФ 03.09.2021. – М.: Минздрав РФ, 2021. – 49 с. – URL: http://disuria.ru/_ld/10/1085_kr21M17MZ.pdf (дата обращения: 12.10.2023).
5. Клинические рекомендации. Коксартроз (2021-2022-2023). Утверждены Минздравом РФ 03.09.2021. М.: Минздрав РФ, 2021. – 45 с. – URL: http://disuria.ru/_ld/10/1086_kr21M16MZ.pdf (дата обращения: 12.10.2023).
6. Тромбоэластографическая оценка системы гемостаза и эффективности ее коррекции перед оперативными вмешательствами у больных с заболеваниями системы крови / А.Ю. Буланов, В.М. Городецкий, О.В. Щербакова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 36-42.

7. Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г., Воробьева И.С. Тест генерации тромбина в оценке адаптационных возможностей системы гемостаза у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 4. – С. 39-46.
8. Выбор теста тромбоэластометрии для оценки эффекта профилактической дозы низкомолекулярных гепаринов / Д.В. Юдин, Е.М. Шулутко, В.В. Валетова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 4. – С. 71-77.
9. Пестряева Л.А., Кинжалова С.В., Путилова Н.В., Борисова С.В. Сравнительный анализ результатов неактивированной тромбоэластометрии и тромбоэластографии венозной крови у беременных женщин в норме и патологии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 47-51.
10. Честнова Т.В., Меркулова А.О. Тромбоэластография как интегральный метод исследования системы гемостаза и необходимость его применения в акушерской практике // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 2. – С. 97–100.
11. The value of thromboelastography for bleeding risk prediction in hematologic diseases / Yuzhu H., Xing X., Yudi G. [et al.]. // Am. J. Med. Sci. – 2016. – V. 352, N 5. – P. 502-506. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.011
12. Ramanujam V., DiMaria S., Varma V. Thromboelastography in the perioperative period: A literature review // Cureus. – 2023. – V. 15, N 5. – e39407. doi: 10.7759/cureus.39407.

УДК: 612.12:616-053.32

Рожковская В.С., Цыренова А.В., Рютин А.В., Попова Н.Г.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В статье приводятся результаты исследования различных авторов системы гемостаза у новорожденных детей (НР). Система гемостаза НР имеет ряд особенностей и значительно отличается от детей старшего возраста и взрослых. Гемостаз в неонатальном периоде подвергается множеству перестроек, приводящих к развитию патологических состояний ее разных звеньев. У НР диагностируются как кровотечения, так и тромбозы, гемофилии. Частота возникновения данных состояний увеличивается при рождении раньше срока, что свидетельствует о незрелости функций большинства органов и систем. Функциональные особенности системы гемостаза НР изучались как при разных состояниях, так и при различных сроках гестации. Различные заболевания матери: соматические, инфекционные и акушерско-гинекологических патологий, в том числе на фоне приёма лекарственных препаратов на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности приводят к реализации нарушений в системе гемостаза у НР. Учитывая различные мнения авторов о причинах как геморрагических нарушений у НР, так и формирования повышенного тромбообразования, данная проблема актуальна и требует дальнейшего изучения, особенно в группе экстремально и очень недоношенных детей,

рожденных на сроке от 22 до 31 недели гестации.

Ключевые слова: система гемостаза, новорожденный, тромбозы, кровотечения, факторы свёртывания, коагуляция.

Rozhkovskaya V.S., Tsyrenova A.V., Ryutin A.V., Popova N.G.

FEATURES OF HEMOSTASIS OF NEWBORNS AT DIFFERENT GESTATION PERIODS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Resume. The article presents the results of a study by various authors of the hemostasis system in newborns (NB). The NB hemostasis system has a number of features and differs significantly from older children and adults. Hemostasis in the neonatal period undergoes a variety of rearrangements, leading to the development of pathological conditions of its various links. NB is diagnosed with both bleeding and thrombosis, hemophilia. The frequency of occurrence of these conditions increases at birth prematurely, which indicates the immaturity of the functions of most organs and systems. Functional features of the NB hemostasis system were studied both in different conditions and at different gestation periods. Various diseases of the mother: somatic, infectious and obstetric-gynecological pathologies, including against the background of taking medications at the stage of pre-pregnancy preparation and during pregnancy, lead to the implementation of disorders in the hemostasis system in NB. Taking into account the different opinions of the authors about the causes of both hemorrhagic disorders in NB and the formation of increased thrombosis, this problem is relevant and requires further study, especially in the group of extremely and very premature babies born at 22 to 31 weeks of gestation.

Keywords: hemostasis system, newborn, thrombosis, bleeding, clotting factors, coagulation.

Онтогенез системы гемостаза достаточно изучен. В период внутриутробного развития происходят важнейшие этапы формирования форменных элементов крови. Одними из них являются кровяные пластинки – тромбоциты, несущие в себе ключевую роль системы гемостаза. Предшественниками тромбоцитов являются гигантские клетки-мегакариоциты. Они появляются относительно в раннем периоде внутриутробного развития на этапе формирования красного костного мозга [6,9].

Большинство исследователей дают заключение, что на 5 недели внутриутробного развития в крови эмбриона уже образуются тромбоциты [7,9]. Их количество постепенно возрастает и достигает взрослого возрастного предела к 22 неделе гестации. На сроке 18-30 недель количество тромбоцитов у плода составляет от 150 до 450×10⁹/л, что сопоставимо с уровнем как доношенных детей, так и людей других возрастных групп, однако возможности адгезии и агрегации отличаются. К моменту рождения ребенка количество тромбоцитов достигает нижней границы возрастной нормы взрослых, постепенно нарастая в динамике и к концу первых суток жизни вновь возвращается к исходному уровню. К концу вторых суток вновь возрастают и уже достигают верхней границы нормы взрослого человека. Такое волнообразное течение можно отметить и на 7-10 сутки жизни [7,13].

В настоящее время различают два основных механизма системы гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный (сам процесс свертывания крови (СК)) то есть первичный и вторичный гемостаз [7]. Первичный гемостаз имеет ведущую роль в повреждении сосудов микроциркуляторного русла. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза запускается в момент травмы сосудистой стенки, и внутренней выстилки (эндотелия). Происходит спазм поврежденного сосуда и последующим образованием на месте повреждения тромбоцитарной пробки за счет адгезии и агрегации тромбоцитов и её сокращения и уплотнения [1].

У НР, родившихся на сроке беременности 37-42 недели, и недоношенных определяется низкая адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов. Это способствует развитию геморрагических нарушений. Эндотелиальные клетки, взятые из пуповидной крови на сроке гестации до 22 недель слабо экспрессируют Р-селектин, что приводит к снижению адгезивных свойств эндотелия [13]. Также, у недоношенных детей имеет место повышенное содержание тромбопоэтина, что связано с повышенной чувствительностью мегакариоцитов к экзогенному тромбопоэтину [3]. При повреждении более крупных сосудов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза недостаточно, включается коагуляционное звено [7].

Коагуляционное звено характеризуется активацией плазменных факторов, запускающих процесс СК и обтурацией просвета поврежденного сосуда кровяным тромбом. В СК участвуют белки, именуемые факторами СК, которые подразделяются на витамин К-зависимые и витамин-К независимые. Активация внешнего или внутреннего механизма тромбообразования приводит к образованию протромбиназы, последующим переходом протромбина в тромбин и формирования из фибриногена фибринового сгустка, параллельно происходит активация системы фибринолиза. В результате чего сгусток фибрина лизируется [1, 13].

По мнению многих авторов, уже с 5 недели внутриутробного развития у плода отмечается наличие I фактора СК – фибриногена [6,7, 9]. Сами свёртывающие СК появляются только к 11-12 неделе гестации. Во втором триместре беременности, примерно на 19-23 неделе уровень витамин-К-зависимых факторов СК (II, VII, IX, X) в среднем варьирует от 10% до 30% от нормы взрослого человека, постепенно достигая показателя 50% к 38-39 неделе внутриутробного развития [7]. Уровень фибриногена остается низким вплоть до 16 недели внеутробного развития. Стоит отметить, что относительно низкий уровень К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) находится в «гемостатическом балансе» с низким уровнем естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), которые к моменту рождения также достигают уровня в 55-60% [5,7,13].

Еще одной особенностью гемостаза НР детей является склонность к развитию тромбозов, им способствуют низкое содержание антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S), особенно у недоношенных детей, в сочетании с высоким содержанием фактора Виллебранда, V и VII факторов свертывания.

Низкий уровень большинства факторов СК обусловлен незрелостью функций печени плода и недостатком уровня витамина-К в виду задержки его в плаценте или первичной недостаточности. Первичная недостаточность витамина К у новорожденных лежит в основе геморрагической болезни новорожденных (ГрБН) и характеризуется отсутствием

достаточного количества микрофлоры в кишечнике, способной его синтезировать. Такие дети часто страдают кровотечением из пупочной ранки, желудочно-кишечного тракта, внутричерепными кровоизлияниями, развитием нетравматических кефалогематом и другими проявлениями геморрагического синдрома [10]. Известен факт, что материнские факторы СК не способны проникать через плацентарный барьер к плоду. Как уже сообщалось ранее, у всех новорожденных детей отмечается дефицит витамина К, поэтому детям в течении первых суток жизни вводят витамин-К-содержащие препараты (Phytomenadionum; Menadione sodium bisulfite 1 мг/кг). Ряд исследований показал, что у НР приложенных к груди в первые 2 часа жизни уровень витамин-К-зависимых прокоагулянтов на 25% выше, чем у детей, впервые приложенных к груди через 8-10 часов от момента рождения. Этот факт связан с тем, что в материнском молозиве содержатся бифидогенные факторы, стимулирующие активный засев кишечника НР естественной микрофлорой. Бифидо и лактобактерии кишечника учувствуют в синтезе собственного витамина К, который и участвует в активации коагуляционной системы [10].

Тромбоцитопения (ТрП) у НР бывает в результате сниженной продукции тромбоцитов и в результате их повышенного разрушения. Первая причина будет наблюдаться у детей с задержкой внутриутробного развития, плацентарной недостаточностью и рожденных от матерей, у которых беременность протекала на фоне артериальной гипертензии [9,11,12]. Также снижению продукции тромбоцитов будут подвержены дети с трисомией 13, 18, 21 пар хромосом, синдромах Тернера, Вискотта-Олдрича, некоторых метаболических нарушениях. Вторым вариантом прослеживается в результате перенесенных вирусных, бактериальных инфекциях, выработке антигенов к тромбоцитам (аллоимунная ТрП), наличие аутоиммунных заболеваний у матери (СКВ, аутоиммунная ТрП пурпура и др.). Так, ТрП делятся на наследственные и приобретенные [9,12].

Причинами приобретенной (вторичной) ТрП являются бактерио- и вирусассоциированные инфекции из-за повреждения сиаловых кислот нейроминдазой вируса, активацией диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), тяжелая гипоксия и т.д.. Наследственная ТрП возникает при врожденном а- или гипомегакариоцитозе в сочетании с пороками развития, аномалиями хромосом. У НР диагностируются наследственные коагулопатии: гемофилия и болезнь Виллебранда. Причиной геморрагического синдрома при болезни Виллебранда является дефицит или дисфункция белка - фактора Виллебранда, является одним из основных маркёров повреждения эндотелия. В СК выполняет две основные функции: инициирует адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда и стабилизирует циркулирующий VIII фактор за счет комплексообразования. Геморрагическому синдрому при ТрП предшествует повышение проницаемости сосудистой стенки [8,12,13].

Первые месяцы жизни представляют риск развития тромбозов. Особенности функционирования СК у НР в сочетании с врожденными и приобретенными факторами риска создают высокий уровень развития тромбозов [2]. Факторы, приводящие к тромбообразованию: неонатальная инфекция, наследственная тромбофилия, гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов С и S, антитромбина III, тяжёлая гипоксия и асфиксия НР, заболевания матери и плода, повреждение эндотелия, малый размер сосуда, нарушенный ток крови, применение центральных катетеров, продолжительность

катетеризации и состав инфузионной среды. Эти факторы приводят к снижению активности естественных антикоагулянтов и повышению прокоагулянтов, приводя к тромбозам. [1,2,4].

Выводы. На основании изученных литературных источников можно сделать вывод, что СК у НР обладает специфичностью, связанной с возрастными особенностями, внутриутробной и постнатальной адаптацией. Акушерская патология у матери, патология НР, активность К-зависимых факторов свертывания, фактора Виллебранда, снижение маркёров адегезии и агрегации, ТрП, тромбозы и приводят к развитию нарушений функционирования разных звеньев СК с развитием гиперактивации системы коагуляции, дисфункции системы фибринолиза и противосвертывающей системы вплоть до развития синдрома ДВС.

Литература

1. Алиева Л. Б. К. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. – №. 5. – С. 19-24.
2. Воробьев А. В. и др. Факторы риска и принципы профилактики неонатальных тромбозов //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – №. 4. – С. 390-403.
3. Голуб И. Е. и др. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни //Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – №. 1. – С. 17-23.
4. Загороднова, А. О. Тромбоз воротной вены новорожденного (клинический случай) / А. О. Загороднова, А. А. Колесникова, Т. Б. Аболина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научнопрактической конференции. – 2020. – №2. – С. 893-897.
5. Колосков А. В. Развивающийся гемостаз и наследственные нарушения свертывающей системы крови у новорожденных //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19. – №. 5. – С. 2023.
6. Кольцова Е. М. и др. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 17. – №. 4. – С. 100-113.
7. Кондратьев М.В., Петрова А.С., Грызунова А.С., Лаврентьев С.Н., Захарова Н.И., Серова О.Ф., Краснова В.А., Жубанышева К.Б. Изменения сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза как предиктор неблагоприятного исхода у новорожденных детей, перенесших асфиксию при рождении. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1): 103–110. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-103-110
8. Лашковская Т.А., Гузаревиц В.Б. Наследственные коагулопатии у новорождённых// Актуальные вопросы перинатологии: материалы областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»-ГрГМУ,2020.- №14.-С.69

9. Леонова Е. Ю., Синякин О. Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей //Охрана материнства и детства. – 2016. – №. 2. – С. 76-81.
10. Малюжинская Н. В. и др. Современные аспекты лечения и профилактики геморрагической болезни новорожденных //Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11. – №. 4. – С. 23-26.
11. Путилова Н. В., Нестерова Э. А., Пестряева Л. А. Оценка системы гемокоагуляции у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных //Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2017. – Т. 17. – №. 1.
12. Шейбак Л. Н. Тромбоцитопении у новорожденных детей //Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №. 1 (51). – С. 20-25.
13. Юпатов Е. Ю. и др. Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы) //РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6. – №. 2. – С. 199-205.

УДК: 617.735-002:616:379-092

Садовнича В.А., Соловьева А.А., Лавров Д.А., Изместьев С.В.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В статье освещаются современные аспекты, касающиеся развития патогенеза диабетического макулярного отёка, как патологии, приводящей к инвалидизации пациентов. Данное состояние было рассмотрено, как многофакторное заболевание, включающее в свое развитие множество факторов: изменение стенок сосудов, проницаемости гематоретинального барьера, экспрессия воспалительных цитокинов и активация факторов неоваскуляризации. Данное исследование демонстрирует, необходимость комплексного подхода к профилактике и лечению диабетического макулярного отёка.

Ключевые слова: ангиопатия сетчатки, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, диабет, ишемия сетчатки.

Sadovnichaya V.A., Solovieva A.A., Lavrov D.A., Izmestyev S.V.

PATHOGENETIC FEATURES OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract: The article highlights up-to-date issues related to the development of the pathogenesis of diabetic macular edema, as a pathology leading to patients' disability. This condition was considered as a multifaceted disease, involving many pathological pathways such as hyperglycemia-induced changes in blood vessel walls, changes in the permeability of the blood-retinal barrier, inflammatory cytokines expression and activation of neovascularization process. The study testifies that favourable long-term treatment outcomes require a comprehensive

approach to the prevention and treatment of diabetic macular edema.

Key words: retinal angiopathy, retinopathy, macular edema, diabetes, blood-retinal barrier, retinal ischemia.

По данным ВОЗ за период с 1980 по 2014 г. количество страдающих сахарным диабетом (далее СД) выросло со 108 миллионов до 422 миллионов человек. В 2019 г. диабет стал непосредственной причиной 1,5 миллиона случаев смерти, и 48% всех связанных с диабетом случаев смерти приходится на людей в возрасте до 70 лет.

По данным всемирной статистики, в 2021 г. СД был выявлен у 537 млн человек, а уже в 2045 г. прогнозируется 783 млн случаев заболевания. Так же диабет является одной из ведущих причин слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутации нижних конечностей.

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным ФРСД, составила 4,96 млн (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.).

Диабетический отек макулы (ДМО) является ведущей причиной слепоты у больных СД. По результатам исследования Diabetes Control and Complication Trial у 27 % больных СД 1-го типа развивается отек макулы в течение 9 лет после начала заболевания [1].

Другие исследования показывают, что у пациентов с СД 2-го типа распространенность увеличивается с 3% случаев со стажем заболевания менее 5 лет до 28% при длительности заболевания 20 лет и более.

Цель работы: провести анализ современных представлений о патогенезе диабетического макулярного отека.

Материалы и методы. По литературным данным нами были проанализированы современные представления о факторах риска и патогенетических механизмах развития диабетического отека.

Факторы риска развития макулярного отека

Гипергликемия. Висконсинское эпидемиологическое исследование (протокол WESDR) позволило установить, что при 14-летнем сроке наблюдения частота развития макулярного отека составляет 12,7%, если уровень HbA1c ниже 9,4% (в норме 4-6%), и 36,8%, если этот показатель превышает 12,1% (Klein R. et al., 1995) [8]. Это было убедительно показано для пациентов с 1-м типом СД в исследовании DCCT (1993). Спустя 9 лет от начала наблюдения в опытной группе (со слабо и умеренно выраженной непролиферативной диабетической ретинопатией (далее ДР) была зафиксирована кумулятивная частота развития макулярного отека 27%, у пациентов, получавших стандартное лечение, - 1-2 инъекции инсулина в день (уровень HbA1c 9,1%), и 15% у тех, кто получал интенсивную инсулинотерапию или пользовался инсулиновой помпой (средний уровень HbA1c 7,02%). Сходные результаты были получены в других работах у пациентов с СД 1-го и 2-го типов (Reichard P. et al., 1993; Ohkubo Y. et al., 1995) [8].

Артериальное давление. Протокол UKPDS - это единственное проспективное исследование, в котором изучается влияние коррекции артериальной гипертензии на течение ДР (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) [3]. В нем сравниваются пациенты, у которых получена строгая артериальная нормотония, с контрольной группой, где

средний уровень АД в среднем составлял 154/87 мм рт.ст. Наличие и прогрессирование макулярного отека специально не регистрировалось, но в пользу сокращения частоты его развития говорит падение на 47% уровня умеренного снижения зрительных функций в опытной группе.

Гиперхолестеринемия. Исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, Chew E.Y. et al., 1996) и WESDR (Klein B.E.K. et al., 1991) показали, что повышенный уровень холестерина сыворотки крови связан с увеличением тяжести твердых эксудатов сетчатки и также со снижением остроты зрения [2].

Анемия. Тяжелая анемия связана с увеличением риска развития поздних стадий ДР. Так, по данным ETDRS (Davis M.D. et al., 1998), успешное лечение анемии с помощью эритропоэтина у 3% пациентов с отложениями твердого эксудата в макулярной зоне привело к повышению остроты зрения и выраженному рассасыванию эксудатов (Berman D.H. et al., 1994) [6].

Диабетическая нефропатия. Исследование ETDRS (Davis M.D. et al., 1998) установило, что гипоальбуминемия является фактором развития пролиферативной ДР высокого риска [2]. У некоторых пациентов с СД и почечной недостаточностью применение диализа приводит к обратному развитию макулярного отека (Aiello L.M. et al., 1983) [6].

Патофизиологические механизмы развития диабетического отека.

Макулярный отек при СД характеризуется возникновением локальных межклеточных пространств в макулярной зоне и накоплением межклеточной жидкости в слое Генле и внутреннем ядерном слое сетчатки (Antcliff R.J. et al., 1999) [1].

Основную роль играет прорыв внутреннего гематоретинального барьера, который вторичен по отношению к анатомическим повреждениям на уровне клеток эндотелия капилляров, вызванным локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом, повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular endothelial growth factor) — и провоспалительных цитокинов. Именно внутренний гематоретинальный барьер, регулирующий метаболический обмен между кровью и сетчаткой, поддерживает ее в дегидратированном а, следовательно, прозрачном состоянии. В дальнейшем при длительном существовании макулярного отека страдает и наружный гематоретинальный барьер (пигментный эпителий).

Изменения стенок сосудов.

В норме в стенке капилляров выделяют два типа клеток: эндотелиальные клетки и перициты. При ДР эндотелий теряет функцию гематоретинального барьера, капилляры становятся более проницаемыми, утолщается базальная мембрана сосудов, и повреждаются перициты.

В формировании макулярного отека значительную роль играют гидростатические факторы. Bresnick (1983) указывает на 2 наиболее важных фактора повышения проницаемости: неполноценность сосудистой стенки и повышенное внутрикапиллярное давление [5]. Формирование отека происходит согласно закону Старлинга, который гласит, что отек интерстициальной ткани формируется в том случае, если разница между гидростатическим давлением внутри и вне сосуда превышает разницу между онкотическим давлением вне и внутри сосуда. Повышенное внутрикапиллярное давление может быть следствием любого состояния, приводящего к венозной обструкции или к

дилатации артериол, что и наблюдается при ДР.

При СД обструкция капиллярного русла сетчатки приводит к тканевой гипоксии и ауторегуляторному расширению артериол (Hic-kam J.V., 1966) [1]. Показано (Grunwald J.E., 1984), что при ДР капиллярная ретинальная сеть способна реагировать на концентрацию кислорода, хотя и в меньшей мере, чем в норме.

Гипергликемия способна нарушать систему ауторегуляции сосудов сетчатки, усиливая вазодилатацию (Falck A., 1995) [7]. Снижение реакции капилляров сетчатки на метаболические и гемодинамические стимулы приводит к неконтролируемой их гипо- или гиперперфузии с последующими повреждением, обструкцией и нарастанием ишемии (Krolewski A.S., 1992) [7].

Дилатация артериол вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и снижение давления в артериолах (закон Пуазейля) с последующим повышением гидростатического давления в капиллярах и венах, что приводит:

- в соответствии с законом Старлинга, к увеличению объема жидкости, поступающей из внутрисосудистого компонента в интерстициальное пространство.
- в соответствии с законом Лапласа к увеличению диаметра венул.

По данным J.A. Kylstra, повышение трансмурального давления приводит к увеличению диаметра сосуда, его длины и извитости показали, что генерализованная дилатация капилляров наблюдается практически во всех случаях диабетической макулопатии [4].

Прорыв гематоретинального барьера при сахарном диабете.

Проницаемость гематоретинального барьера увеличивается с ростом длительности заболевания и при декомпенсации углеводного обмена. Прорыв гематоретинального барьера считается одним из наиболее важных факторов в патогенезе ДР, например, в формировании твердых экссудатов, кровоизлияний в сетчатку и макулярного отека.

Механизм связан с нарушениями в структуре плотных соединений между эндотелиальными клетками. Два компонента плотных контактов эндотелия ZO-1 и окклюдин обладают более низким уровнем экспрессии при проницаемости гематоретинального барьера у больных ДР (Gardner T.W. et al., 1995; Antonetti D.A. et al., 1998) [3].

Другой мишенью являются мюллеровы клетки, отвечающие за целостность гематоретинального барьера и поражаются на ранних стадиях ДР, о чем свидетельствуют повышенный уровень анаэробного гликолиза и нарушения по данным электроретинограммы (ЭРГ) (Antcliff R.J. et al., 1999) [3].

Третий механизм связан с увеличением везикулярного транспорта в эндотелиальных клетках, что указывает на трансэндотелиальный прорыв гематоретинального барьера (Vinores A. et al., 1983) [3].

Ишемия сетчатки

Оксидативный стресс, высокореактивные соединения кислорода и конечные необратимые продукты гликирования индуцируют экспрессию воспалительных цитокинов, таких как: интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли, хемокинов и молекул клеточной адгезии: intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1, которые приводят к миграции лейкоцитов и лейкостазу. Повреждение эндотелия, усиление агрегации элементов крови,

активация факторов коагуляции приводят к окклюзии капилляров и ретинальной ишемии, которая запускает повышенную экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов, что является одним из самых значимых звеньев в патогенезе диабетического макулярного отека. Открытие шунтов – интравитреальных микрососудистых аномалий – в ответ на значительное снижение кровоснабжения лишь усугубляет ситуацию, поскольку перераспределяет кровоток в обход неперфузируемой сетчатки.

Увеличение выработки VEGF выше критического уровня способствует процессу ангиогенеза, представляющего собой упорядоченную последовательность сложных процессов: активация эндотелиальных клеток и изменение их формы, перицеллюлярная секреция протеаз и деградация матрикса, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и инвазия внеклеточного матрикса тяжами продвигающихся вперед эндотелиальных клеток, дифференцировка тяжелой клеток в имеющие просвет сосуды, которые формируют капиллярные петли и аркады при отсутствии базальной мембраны.

Заключение. Таким образом, множество факторов риска развития макулярного отека, делает данное осложнение сахарного диабета весьма актуальным. Поскольку своевременная оценка и коррекция факторов риска диабетической ретинопатии лежит в основе профилактики потери зрения и инвалидизации пациентов с сахарным диабетом.

Литература

1. Бикбов М.М. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии / М.М. Бикбов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №4. – С. 263-269.
2. Дога А.В. и др. Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека / А.В. Дога [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – №4. – С. 51-59.
3. Ионкина И.В., Жеребцова О.М., Гринев А.Г. Патогенетические факторы формирования морфологических форм диабетического макулярного отека (обзор литературы) / И.В. Ионкина, О.М. Жеребцова, А.Г. Гринев // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, №3. – С. 131-135.
4. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы / Д.В. Липатов, О.И. Лышканец // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, №4. – С. 128-139.
5. Медведев И.Б. и др. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения : руководство / И.Б. Медведев, В.Ю. Евграфов, Ю.Е. Батманов - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 288 с.
6. Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А. Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение / И.А. Романенко, В.В. Черкасова, Е.А. Егоров // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11, №1. – С. 30-32.
7. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм / Ф.Е. Шадричев // Фарматека. - 2012. - №16. - С. 34-41.
8. Lumbroso, Bruno. Диабетическая ретинопатия / Bruno Lumbroso, Marco Rispoli, Maria Cristina Savastano. - Москва : Апрель, 2016. - 99 с.

УДК: 616.12-053.8

Сараева А.А., Сараева А.А., Пикалова Е.Н., Измestьев С.В.

**ИНФАРКТ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ФАКТОРЫ РИСКА,
ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Особое внимание клиницистов привлекает инфаркт миокарда в молодом возрасте, так как данную патологию очень трудно диагностировать, поскольку она может скрываться за масками других заболеваний. Таким образом, все силы врача при данном заболевании направлены на ускорение сроков диагностики, восстановление функции. В связи с этим все большее признание в кардиологической практике получает коронароангиография.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодой возраст, этиология, патогенез.

Saraeva A.A., Saraeva A.A., Pikalova E.N., Izmest'ev S.V.

**MYOCARDIAL INFARCTION AT A YOUNG AGE: RISK FACTORS,
CAUSES AND CLINICAL PICTURE**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Diseases of the cardiovascular system are no exception. Particular attention of clinicians is attracted by myocardial infarction at a young age, since this pathology is very difficult to diagnose, since it can hide behind the masks of other whitening. Thus, all the efforts of the doctor in this disease are aimed at accelerating the timing of diagnosis, restoring function. In this regard, coronary angiography is becoming increasingly recognized in cardiological practice.

Key words: myocardial infarction, young age, etiology, pathogenesis.

В настоящее время преимущественно большинство больных с ИМ представлено пациентами старших возрастных групп. Однако показатели летальности от ИМ по-прежнему сохраняются на стабильном уровне. По данным ряда зарубежных авторов, заболеваемость ИМ среди пациентов молодого возраста варьируется от 1 до 10%.

Группе повышенного риска раннего развития ИМ находятся прежде всего мужчины, лица с наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии, повышение артериального давления, сахарный диабет, курение, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия, нерациональное питание, приём комбинированных оральных контрацептивов.

Таким образом, в молодом возрасте наиболее типично развитие острого коронарного синдрома, возникшего у пациентов без предшествующего анамнеза, он является одной из наиболее важных и экономически значимых проблем не только в кардиологии, но и смежных отраслях медицины.

Цель работы: обобщить и систематизировать имеющиеся литературные данные о этиологии, ФР, патогенеза ИМ молодого возраста.

Материал и методы. Мы провели литературный обзор научных трудов за последние 5 лет, используя ресурсы поисковых систем PubMed и WoKUP. Для данного метаанализа мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся этиологии и патогенеза ИМ.

Результаты. Основой развития ИМ является патофизиологическая триада, включающая разрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз и вазоконстрикцию.

Установлено, что больные ИМ < 45 лет имеют факторы способствующие раннему развитию и прогрессированию атеросклероза коронарных артерий. Чаще происходит разрыв, только 25-40% случаев составляет эрозии покрышки бляшки, 81% случаев тромбоз, 60% случаев регистрировались гемодинамически значимые стенозы в венечных артериях.

Группа риска раннего развитие ИМ: отягощенный семейный анамнез, курение, дислипидемия, оральные контрацептивы, социально экономически факторы. Неатерогенные причины: анемия гипотония, повышения АД, васкулиты и другие факторы, повышающие потребность в кислороде. В 50% смертность от ИМ, приходится в 1,5-2ч от начала клиники. У Мужчин 80%, а у женщин 60% разрыв бляшки. По данным американских исследований, эрозия покрышки чаще у мужчин 80%, а женщин 71% [3,6,10,11]. Сопоставление статистических данных по основным факторам риска инфаркта миокарда в молодом возрасте приведены в таблице [3, 10].

Таблица

Факторы риска инфаркта миокарда в молодом возрасте

ФР	Россия	США
Курение	77%	80%
Артериальная гипертензия	35,60%	24%
Отягощённая наследственность	49,20%	41%
Ожирение	39,70%	80%
Сахарный диабет	10,60%	10%

В основе патогенеза инфаркта миокарда, выделяют следующие механизмы, один из них: разрыв атеросклеротической бляшки, который спровоцирован внезапным повышением симпатической нервной системы (происходит резкое артериальное давление, резкое повышение частоты и частоты сердечных сокращений (ЧСС), так же усиление венозного кровообращения); второй механизм - это образование тромба на месте разорванной атеросклеротической бляшки, тромб образуется, в следствие усиления агрегации тромбоцитов и активации коагуляционной системы; третьим механизмом является - вазоконстрикция. Так же в основе патогенеза выделяют: бляшки с тонкой покрышкой, молодые бляшки с липидами, эксцентрично расположенные бляшки.

В основе тромба выделяют три стадии, облитерирующего коронарную артерию.

- 1) Происходит кровоизлияние в бляшку
- 2) Формирование внутрисосудистого неокклюзирующего тромба
- 3) Распределение тромба до полной закупорки сосуда.

Основные патоморфологические изменения при инфаркте миокарда можно распределить

следующим образом.

1. Поражение магистральной коронарной артерии с её закупоркой сопровождается трансмуральным некрозом (как правило).

2. Для не-трансмуральных инфарктов более характерно поражение нескольких артерий, которое не достигает полной окклюзии и сопровождается некрозом миокардиоцитов «гнездным».

3. Изолированное поражение правого желудочка встречается лишь у 5% пациентов и даже реже, преимущественно у пациентов с хроническим легочным сердцем.

4. Некротическое поражение предсердий отмечается у 17% умерших от инфаркта миокарда, чаще наблюдается поражение правого предсердия [2].

Заключение. Таким образом, проанализировав данные по изучаемой теме, можно сделать следующие выводы.

Тенденция к росту заболеваемости и смертности от ИМ среди лиц молодого возраста связана с наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии, повышению артериального давления, сахарный диабет, курение, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия, нерациональное питание, *приём комбинированных оральных контрацептивов*.

В последние годы отмечается увеличение частоты острого коронарного синдрома. Причины возникновения: несоответствие потребление кислорода миокарда, спазм, атеротромбоз и многие другие неатерогенные причины. При своевременном оказание помощи прогноз у пациентов с ОКС намного лучше, чем у пациентов среднего возраста. Хотелось отметить что данная тенденция является серьезной медицинской и социальной значимой проблемой. Актуальность данного исследование можно отобразить в непосредственной связи, с заболеваемости и смертностью у молодого возраста в связи с их демографическим и экономическим благополучием государства.

Литература

1. Алиева С.З. Современные представления об этиопатогенетических механизмах возникновения инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / С.З. Алиева, М.Х. Максудова // Авиценна. – 2019. – №40. – С. 19-24.
2. Жмуров Д.В. Инфаркт миокарда / Д.В. Жмуров, М.А. Парфентева, Ю.В. Семенова // Colloquium-journal. - 2020. – №31(83). – С. 56-61.
3. Инфаркт миокарда в молодом возрасте: факторы риска, клиническая картина, особенности ведения на госпитальном этапе. Клиническая медицина / В.И. Денисов, К.Г. Переверзева, Д.Ю. Бояков [и др.]. – 2021. - №99(1). – С. 58-62.
4. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е.Ю. Андреев, И.С. Явелов, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, №10. – С. 53-58.
5. Каримов Р.Р. Инфаркт миокарда / Р.Р. Каримов // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2019. – С. 219-221.

6. Особенности показателей систолической функции левого желудочка в зависимости от способа лечения в остром периоде инфаркта миокарда у больных молодого возраста / Э.Н. Ташкенбаева, Ф.О. Хасанжонова, Г.И. Суннатова [и др.] // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. – 2019. – С. 124-135.
7. Роль факторов риска в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста в зависимости от семейного анамнеза / К.К. Муинова, Э.Н. Ташкенбаева, Г.Т. Маджидова [и др.] // Достижения науки и образования. – 2019. – №11(52). – С. 70-74.
8. Факторы риска инфаркта миокарда у мужчин среднего и пожилого возраста / Г.К. Нургалиева, Г.Т. Аймаханова, Н.Б. Насырова [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2023. – №4-5 (98). – С. 8-17.
9. Хасанжанова Ф.О. Особенности клинического течения инфаркта миокарда с хронической сердечной недостаточностью у больных в молодом возрасте / Ф.О. Хасанжанова, Х.А. Авазова // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т.4, №2. – С. 637-640.
10. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals / R. Gulati, A. Behfar, J. Narula [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2020. – Vol. 95(1). – P. 136-156.
11. Jortveit J. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction / J. Jortveit, A.H. Pripp, J. Langørgen, S. Halvorsen // Heart. - 2020. – Vol.106. - P. 1420-1426.

УДК 617.73–092:616.379

Саклакова О.А., Максименя М.В., Терешков П.П., Фефелова Е.В.

РОЛЬ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ НЕЙТРОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Целью работы явилась оценка концентрации миелопероксидазы и соотношения абсолютного числа нейтрофилов к ее уровню у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической ретинопатией. Показано, что у больных сахарным диабетом 2 типа, независимо от наличия осложнений наблюдается повышение уровня миелопероксидазы, а соотношение абсолютного числа нейтрофилов к уровню миелопероксидазы резко снижается, и зависит от наличия микроангиопатических осложнений, что более точно отображает активность нейтрофилов, сопровождающуюся их гибелью. Соотношение абсолютного числа нейтрофилов к уровню миелопероксидазы можно считать признаком развившегося NETs.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, миелопероксидаза, нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Saklakova O.A., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Fefelova E.V.

ROLE OF NEUTROPHIL AGGRESSION FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC RETINOPATHY

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. The aim of the work was to assess the concentration of myeloperoxidase and the ratio of the absolute number of neutrophils to its level in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic retinopathy. It has been shown that in patients with type 2 diabetes, regardless of the presence of complications, an increase in the level of myeloperoxidase is observed, and the ratio of the absolute number of neutrophils to the level of myeloperoxidase decreases sharply, and depends on the presence of microangiopathic complications, which more accurately reflects the activity of neutrophils, accompanied by their death. The ratio of the absolute number of neutrophils to the level of myeloperoxidase can be considered a sign of developed NETs.

Key words: diabetic retinopathy, myeloperoxidase, neutrophil extracellular traps.

Полиморфно-ядерные нейтрофилы (ПМН, ПМЯЛ), считаются частью первой линии иммунной защиты и играют центральную роль во врожденном иммунном ответе защиты организма против неспецифических патогенов, как попадающих из вне, так и образующихся в организме [13]. Элиминация патогена нейтрофилами осуществляется посредством следующих механизмов:

- фагоцитоз и деградация патогена активными формами кислорода (АФК) в фаголизосомах,
- дегрануляция ПМН и высвобождение ими антимикробных пептидов [4, 12],
- образование внеклеточных ловушек ДНК, называемых NET [1].

НЕТоз – важнейший процесс врожденного иммунного ответа. Его вызывают как инфекционные, так и «стерильные» стимулы, такие как цитокины, кристаллы холестерина и мочевой кислоты, иммунные комплексы, аутоантитела [2]. Кроме этого, показано, что НЕТоз играет роль и в адаптивном иммунном ответе, при котором нейтрофилы взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами, антигенпрезентирующими клетками [7-8]. Однако, несмотря на благотворное влияние внеклеточной ловушки на процесс устранения патогенов, появляется все больше свидетельств того, что чрезмерное образование NET может способствовать патогенезу аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, васкулиты и, в последнее время, диабет [3].

Роль НЕТоза в патогенезе диабета и диабет-индуцированных микрососудистых осложнений до конца не изучен [6]. Показано, что только около 20% ПМЯЛ способны образовать внеклеточную ловушку из нитей или митохондриальной или ядерной ДНК [10]. При суицидальном нетозе активные формы кислорода ведут себя как вторичные мессенджеры, способствующие транслокации из азурофильных гранул в ядро нейтрофильной эластазы (NE) и миелопероксидазы (МПО). Это с одной стороны способствует деконденсации хроматина и образованию НЕТоза, а с другой – разрушению патогена, окутанного сетью из ДНК.

Целью нашей работы явилась оценка концентрации миелопероксидазы и соотношения

абсолютного числа нейтрофилов к ее уровню у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической ретинопатией.

Материалы и методы исследования.

Исследования проводились в 2022-2023 гг. Дизайн исследования был согласован с принципами надлежащей клинической (ГОСТР 52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Для достижения цели работы были обследованы более 200 человек и сформированы 3 группы лиц.

В 1-ю (контрольную группу) были включены 19 здоровых человек (средний возраст 49,4 года).

Во 2-ю группу включены 19 пациентов с СД 2 типа без микро- и макроангиопатий (средний возраст 57 лет). Диагноз СД верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.).

В 3-ю группу вошли 60 человек с СД 2 типа и диабетической ретинопатией (средний возраст 59,4 года). Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59).

В исследовании принимали участие пациенты обоих полов не старше 70 лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

У всех участников исследования забирали кровь утром натощак и в плазме определяли содержание миелопероксидазы методом ИФА, используя наборы для мультиплексного анализа Human Vascular Inflammation Panel 1 фирмы Biolegend (США). Результаты оценивали с помощью проточного цитофлуориметра CytoFlex. Абсолютное число нейтрофилов подсчитывали на гематологическом анализаторе PENTRA 120.

Обсчет результатов проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони, проводилось попарное сравнение с помощью критерия Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Полученные результаты и их обсуждение.

Общее число нейтрофилов не имело значимых различий в изучаемых группах. При этом наблюдались отличия в содержании сывороточной миелопероксидазы. Так, ее уровень у 2 исследуемой группе превышал значения здоровых лиц в 3,89 раз ($p=0,01$), в третьей – в 7,87 раз ($p<0,001$). При этом, достоверных различий в группе с сахарным диабетом

без микроангиопатий и группой с диабетической ретинопатией не обнаружено ($p=0,113$). При введении интегрального показателя – соотношения абсолютного числа нейтрофилов к уровню миелопероксидазы – получено его резкое снижение в 3-ей обследуемой группе. Так, если у здоровых лиц его величина составляла 73,7 (54,2; 117,0), у больных сахарным диабетом без сосудистых осложнений – 17,8 (13,6; 18,6) ($p=0,01$), у пациентов с текущим СД, осложненным ретинопатией – 6,0 (4,2; 7,43) ($p_1<0,001$, $p_2=0,003$). Таким образом, введенное нами соотношение более точно отображает активность нейтрофилов, сопровождающуюся их гибелью.

В исследовании Park et al., 2016, показано повышение концентраций нейтрофильной эластазы и циркулирующего ДНК-гистонового комплекса у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами с диабетом без ретинопатии. При проведении регрессионного анализа авторы показали, что маркеры образования NET были независимыми факторами риска ретинопатии [5].

Другое исследование продемонстрировало, что NETs присутствовали в сыворотке больных диабетической ретинопатией независимо от стадии заболевания [9]. Кроме того, авторы подтвердили инфильтрацию нейтрофилами глаз и адгезию их к эндотелиальным клеткам сосудов на моделях крыс с диабетом. Выделяют три подгруппы нейтрофилов: покоящиеся/наивные циркуляторные, паравоспалительные нейтрофилы и провоспалительные нейтрофилы [4, 11]. По сравнению с паравоспалительными нейтрофилами провоспалительные полиморфноядерные лейкоциты демонстрируют повышенный уровень фагоцитоза, дегрануляции, продукции активных форм кислорода и образования внеклеточных ловушек, что будет вносить свой вклад в повреждение сосудов сетчатки и развитию диабетической ретинопатии.

Таким образом, подводя итог нашему исследованию, можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Наблюдается повышение уровня миелопероксидазы у больных сахарным диабетом 2 типа, независимо от наличия осложнений.
2. Соотношение абсолютного числа нейтрофилов к уровню миелопероксидазы у больных сахарным диабетом 2 типа резко снижается, и зависит от наличия микроангиопатических осложнений, что более точно отображает активность нейтрофилов, сопровождающуюся их гибелью.
3. Соотношение абсолютного числа нейтрофилов к уровню миелопероксидазы можно считать признаком развившегося NETs.

Литература

1. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil Extracellular Traps in Host Defense. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020 Jul 1;12(7):a037028. doi: 10.1101/cshperspect.a037028.
2. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. Front Immunol. 2017 Feb 6;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.

3. Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, Matas J, Vinagre I, Ríos J, Adán A. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema. PLoS One. 2017 Mar 22;12(3):e0173865. doi: 10.1371/journal.pone.0173865.
4. Fine N, Tasevski N, McCulloch CA, Tenenbaum HC, Glogauer M. The Neutrophil: Constant Defender and First Responder. Front Immunol. 2020 Sep 24;11:571085. doi: 10.3389/fimmu.2020.571085.
5. Park JH, Kim JE, Gu JY, Yoo HJ, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES, Kim HK. Evaluation of Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation as Risk Factors for Diabetic Retinopathy in a Case-Control Association Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016 Oct;124(9):557-561. doi: 10.1055/s-0042-101792.
6. Parravano M, Costanzo E, Querques G. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors. Acta Diabetol. 2020 Aug;57(8):911-921. doi: 10.1007/s00592-020-01496-7.
7. Tatsiy O, McDonald PP. Physiological Stimuli Induce PAD4-Dependent, ROS-Independent NETosis, With Early and Late Events Controlled by Discrete Signaling Pathways. Front Immunol. 2018 Sep 18;9:2036. doi: 10.3389/fimmu.2018.02036.
8. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. Biochemistry (Mosc). 2020 Oct;85(10):1178-1190. doi: 10.1134/S0006297920100065.
9. Wang L, Zhou X, Yin Y, Mai Y, Wang D and Zhang X (2019) Hyperglycemia Induces Neutrophil Extracellular Traps Formation Through an NADPH Oxidase-Dependent Pathway in Diabetic Retinopathy. Front. Immunol. 9:3076. doi: 10.3389/fimmu.2018.03076
10. Zhu Y, Xia X, He Q, Xiao QA, Wang D, Huang M, Zhang X. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 3;14:1202463. doi: 10.3389/fendo.2023.1202463.
11. Zhu Y, Xu M, Li J, Li J, Li L, Zhou Y, Song Y, Cai Q. Peripheral white blood cell subtypes and the development/progression of diabetic macular edema in type 2 diabetic patients: a comparative study. Ann Palliat Med. 2022 Sep;11(9):2887-2896. doi: 10.21037/apm-22-962.
12. Исакова Н.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. Функциональная активность тромбоцитов и моноцитов у больных сахарным диабетом 1 типа с неосложненным и осложненным течением // Забайкальский медицинский вестник. 2007. № 2. С. 39-42.
13. 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.

УДК: 616.517:615.37

Сормолотова И.Н., Бучневич Ю.А., Ларионова А.О., Сухих А.Д., Коростелева Е.Ю.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IL-17A ПРИ ПСОРИАЗЕ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы, проявляющееся поражением кожи, ногтей, суставов. Патогенез псориаза сложен, но одним из ключевых звеньев является активация Th17, продуцирующих IL-17A, что способствует формированию персистирующего воспаления. IL-17A взаимодействует с рецептором IL-17, который экспрессируется кератиноцитами и синовиоцитами. В настоящее время разработаны биологические препараты для лечения псориаза длительного и тяжелого течения. В эту группу входят моноклональные антитела к IL-17A, которые избирательно связывают его и нейтрализуют.

Ключевые слова: псориаз, интерлекин-17A, моноклональные антитела

Sormolotova I.N., Buchnevich Y.A., Larionova A.O., Sukhikh A.D.,
Korosteleva E.Y.

PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE APPLICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO IL-17A IN PSORIASIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. Psoriasis is a chronic immune associated disease of a multifactorial nature, manifested by lesions of the skin, nails, joints. The pathogenesis of psoriasis is complex, but one of the key links is the activation of Th17 producing IL-17A, which contributes to the formation of persistent inflammation. IL-17A interacts with the IL-17 receptor, which is expressed by keratinocytes and synoviocytes. Currently, biological drugs have been developed for the treatment of long-term and severe psoriasis. This group includes monoclonal antibodies to IL-17A, which selectively bind it and neutralize it.

Key words: psoriasis, interleukin-17A, monoclonal antibodies

Введение: Псориаз является хроническим воспалительным рецидивирующим заболеванием, генетически детерминированным, характеризующимся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и коморбидными состояниями [3, 4, 13, 14].

При псориазе наблюдается неоднородность клинических проявлений, которая объясняется полигенной природой заболевания. Различные комбинации предрасполагающих генов создают индивидуальные модели течения заболевания у каждого пациента. Эти модели отличаются по фенотипическим проявлениям, тяжести течения и эффективности терапии [6, 10, 14]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции не ограничены только кожей, а часто сопровождаются поражением суставов [7].

Рассматривая патогенез заболевания, следует отметить, что фокус внимания в настоящее время сместился с патологии кератиноцитов на роль системных нарушений иммунитета, ассоциированных преимущественно с провоспалительными цитокинами. Ключом к развитию воспалительной реакции в коже при псориазе выступает взаимодействие между инфильтрирующими её иммунными клетками и кератиноцитами, опосредованное в первую очередь интерлейкином IL-17, который представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый активированными T-клетками [3, 4, 5, 9].

Высокая распространенность псориаза, хроническое течение, устойчивость к традиционным видам терапии обусловили необходимость создания препаратов, которые целенаправленно действуют на ключевые звенья патогенеза. Этим обосновано использование блокатора провоспалительного цитокина IL-17 в терапии [2, 4, 8, 12, 13].

Материалы и методы. Материалы, о роли моноклональных антител к IL-17A в лечении псориаза получены в результате систематического поиска литературы в базах данных PubMed, Sci-hub, MedLine, e-library, cyberleninka.

Цель. Провести анализ современных литературных данных о патогенетическом обосновании применения моноклональных антител к IL-17A при псориазе и эффективности препаратов данной группы.

Результаты и обсуждения. По литературным данным, псориаз встречается у 1–3% населения стран. В Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 году составила 243,7 заболевания на 100 тысяч населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тысяч. Также, согласно статистике, мужчины болеют псориазом чаще, чем женщины (1,5:1). Средний возраст, при котором диагностируют псориаз у пациентов, включенных в регистр PSOLAR, составляет 31 год [3].

Псориаз является генетически детерминированным заболеванием. В развитии доминируют полиморфизмы в участках генома, ответственных за функционирование иммунной системы, что приводит к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Псориаз чаще встречается у родственников первой и второй степени родства. [5, 10]. В литературных источниках представлены данные на основе генетического исследования GWAS, в которых говорится об открытии 65 геномных локусов, приводящих к развитию псориаза. [10, 14]. С помощью целевого ассоциативного анализа выявлены кодирующие варианты в таких генах, как IL23R, TYK2 и TNFSF15, ответственных за запуск сигнального каскада Th17-клеточного иммунного ответа при псориазе. А также гена TRAF3IP2, экспрессирующего белок TRAF3IP2, который является проводником сигнала от мембранного рецептора к ядру клетки и способствует проявлению биологических эффектов Th17-лимфоцитов. [10, 13].

Способствовать развитию заболевания у предрасположенных лиц могут хронические стрессы, инфекционные заболевания, изменения в гормональном статусе, нарушения обмена веществ, прием лекарственных препаратов (β -блокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, интерферонов и др.). [11].

Патогенез псориаза до конца не изучен. В настоящее время считается, что ключевую роль в развитии вульгарного псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита играет TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22 сигнальный путь. Процесс начинается с экспрессии TNF- α и ряда других провоспалительных цитокинов, что приводит к повышенной продукции IL-

23, IL-1 β , IL-12. [5, 13]. Самое выраженное действие оказывает регуляторный IL-23. Под действием этих цитокинов происходит дифференцировка CD4+CD161+ клеток в Th17 [7]. Следует отметить, что лимфоциты Th17 практически не встречаются в коже здоровых людей. В тоже время Th17 активно вовлечены в поражение кожи при псориазе и имеются в крови и синовиальной оболочке пациентов с псориатическим артритом. Зрелые Th17 продуцируют важный в патогенезе псориаза IL-17 (состоящий из мономеров IL-17A и IL-17F). Данный цитокин, связываясь с рецепторами, которые преобладают в кератиноцитах и эндотелиоцитах, вызывает гиперпролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, что приводит к гиперплазии эпидермиса и гиперпаракератозу. Это, в свою очередь, ведет к чрезмерной инфильтрации дермы многочисленными иммунными клетками, включая Т-клетки и дендритные клетки [5, 9, 13, 14].

IL-17 индуцирует синтез ряда других цитокинов, хемокинов и простагландинов различными типами клеток (фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, макрофаги) что способствует инфильтрации нейтрофилами кожи и поддерживает тканевое воспаление на высоком уровне. Кроме того, IL-17 способствует активации хондроцитов, что приводит к выбросу металлопротеиназ и окиси азота и обуславливает повреждение хрящевой ткани суставов. Также стимулирует остеокласты, что клинически реализуется появлением костных эрозий в проекции суставов [5, 13, 14]. Длительная продукция IL-17 вызывает дифференцировку Т-клеток в Th22, продуцирующих IL-22, который дополнительно обеспечивает патологическую пролиферацию кератиноцитов при псориазе [4, 14].

Дерматологические проявления псориаза разнообразны: от отдельных папул до тяжелых поражений кожи, занимающих большую площадь. Наиболее распространенным является вульгарный псориаз, он же бляшечный, который характеризуется плоскими розовыми папулами, имеющими склонность к слиянию и периферическому росту с образованием бляшек. Элементы покрыты серебристо-белыми чешуйками и обычно локализуются в области коленных и локтевых суставов, на туловище и волосистой части головы. У части пациентов развивается поражение ногтей в виде ониходистрофии и онихолизиса [1, 6, 13].

К тяжелым клиническим формам псориаза относят пустулезный псориаз, характеризующийся множеством сливающихся стерильных пустул, расположенных как в зоне бляшек, так и на ранее неизменной коже. А также псориатическую эритродермию, чаще возникающую на фоне уже имеющегося вульгарного псориаза под влиянием раздражающих факторов. Эритродермия носит распространенный характер, отличается диффузной гиперемией, отеком и эксфолиативным шелушением [6, 14].

Около 30% больных псориазом страдают от псориатического артрита с преимущественным поражением крупных суставов только с одной стороны (коленных, позвоночника и подвздошно-крестцовых сочленений таза). Возможно развитие симметричного ревматоидноподобного артрита, при котором происходит повреждение крупных и мелких суставов с обеих сторон. [6, 9].

У больных с псориазом возрастает риск таких коморбидных состояний, как метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, за счет системного иммуновоспалительного процесса [5, 6].

Лечение псориаза является актуальной проблемой в связи с распространенностью, склонностью к рецидивам, связью с коморбидными состояниями. При условии длительного и тяжелого течения заболевания, слабого ответа на предшествующую терапию необходимы высокоэффективные и хорошо переносимые системные препараты. К ним относятся моноклональные антитела к IL-17A, направленные на избирательную блокировку данного цитокина. В Российской Федерации разрешены к применению Секикинумаб и Нетакимаб [5, 7, 12, 14].

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность этих препаратов. [1, 2, 5, 7, 12, 13, 14]. Так, в статье Намазовой-Барановой Л.С. и др. представлена высокая эффективность и безопасность Секикинумаба у детей в возрасте от 6 до 18 лет с наличием заболевания в течение 4 лет [5]. Хорошие результаты у взрослых с бляшечным псориазом и псориатическим артритом уже на 3 неделе приема препарата отмечены в работе Зильберберга Н.В. и др. [2]. Gerdes S. et al. представили исследование о минимальных нежелательных явлениях в группе пациентов, принимавших Секикинумаб [12]. В исследовании Хотко А.А. и др. подтверждается эффективность применения Нетакимаба после возникновения «эффекта ускользания» у пациентов на фоне других системных препаратов [7]. Хорошая переносимость и положительная клиническая динамика в ходе применения Нетакимаба при поражении ногтей показана в работе Жуковой О.В. и др., а при псориатическом артрите - в работе Шостак Н.А. и др. [1, 8].

Выводы. Исходя из литературных данных, можно сделать вывод, что одну из ключевых ролей в развитии псориаза играет активация Th17, продуцирующих IL-17A, что вызывает интенсивную пролиферацию кератиноцитов и поражение суставов. Это подтверждается положительной динамикой у пациентов с псориазом и псориатическим артритом на фоне терапии моноклональными антителами к IL-17A.

Литература

1. Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17. Медицинский совет. 2022;16(3):38–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-38-45>.
2. Зильберберг Н. В., Кащеева Я. В., Кохан М. М. Опыт применения препарата секикинумаб в терапии больных псориазом //Лечащий врач. – 2021. – №. 10. – С. 41-45.
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):33–41. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1268>.
4. Матушевская Е.В., Коновалова М.В., Владимирова Е.В., Свирщевская Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(5):634-642. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051634>.
5. Намазова-Баранова Л. С. и др. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии //Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 446-450.
6. Олисова О.Ю., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Карамова А.Э. К вопросу о классификации псориаза. 2021;97(5):18–25. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1267>.

7. Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Круглова Л. С. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23-данные клинических исследований и реальной практики //Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – №. 4. – С. 49-59.
8. Шостак Н. А. и др. Ингибитор интерлейкина 17А секукиномаб в лечении пациентов с псориазическим артритом //Клиницист. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 27-39.
9. Ciężyńska M, Olejniczak-Staruch I, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. The Role of NLRP1, NLRP3, and AIM2 Inflammasomes in Psoriasis: Review. *Int J Mol Sci.* 2021 May 31;22(11):5898. doi: 10.3390/ijms22115898. PMID: 34072753; PMCID: PMC8198493.
10. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 30;100(3):adv00030. doi: 10.2340/00015555-3384. PMID: 31971603; PMCID: PMC9128944.
11. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 27;22(17):9294. doi: 10.3390/ijms22179294. PMID: 34502197; PMCID: PMC8431057.
12. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar;34(3):533-541. doi: 10.1111/jdv.16004. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599476; PMCID: PMC7065121.
13. Rendon, A., Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1475.
14. Zhukov A. S, Patrushev AV, Khairutdinov VR, Samtsov AV, Kryukov EV. New aspects of the pathogenesis of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2022;98(4):31–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1345>.

УДК 616.211-006.3

Тулякова М.Ю., Воронова А.К., Саргас М.Д., Маниковская Т.М., Сердцев М.И.

**РОЛЬ Т-ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ И Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНОСИТА**
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В основе патогенеза хронического полипозного риносинусита лежит иммунный ответ 2-го типа, который характеризуется преобладанием эозинофилов, IgE и цитокинов Т-хелперов 2 типа (Th2). Несмотря на то, что клетки Th2 длительное время считались основным типом клеток, индуцирующих переключение класса В-клеток на IgE, новые исследования показывают, что этот процесс в большей степени регулируется Т-фолликулярными и Т-регуляторными клетками.

Ключевые слова: Т-фолликулярные лимфоциты, Т-регуляторные лимфоциты, хронический риносинусит, полипы носа

Tuliakova M.IU., Voronova A.K., Sargas M.D., Manikovskaia T.M., Serdtsev M.I.

THE ROLE OF T FOLLICULAR AND T REGULATORY LYMPHOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is based on a type 2 immune response which is characterized by a predominance of eosinophils, IgE and Th2 cells' cytokines (Th2). Although for a long time Th2 cells have been considered the primary cell type to induce B cell class switching to IgE, a new research suggests that this process is largely regulated by T follicular and T regulatory cells.

Key words: follicular helper T, follicular regulatory T, chronic rhinosinusitis, nasal polyps

Введение. Полипозный риносинусит (ПРС, хронический риносинусит (ХРС) с назальными полипами) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желёз, образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, образующихся преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами, нейтрофилами и участием в процессе других клеток лимфаденоидной ткани [13]. Распространенность ПРС составляет около 5% взрослого населения в мире. По России в среднем этот показатель равен 4,9 на 10000 населения [11].

Фенотипически ХРС классифицируется как хронический риносинусит с полипами носа (CRSwNP) и хронический риносинусит без полипов носа (CRSSNP) [10]. Носовые полипы выглядят как видимые синоназальные воспалительные массы, препятствующие носовому потоку воздуха и дренажу пазух [6]. К гистологическим особенностям строения полипов носа относят значительное ремоделирование тканей – наличие плотного воспалительного инфильтрата, утолщение базальной мембраны, гиперплазию эпителия и его фиброз, а также преобладание Т-хелперов 2 типа (Th2) [3]. Цитокины, продуцируемые клетками полипа, играют важную роль в патогенезе CRSwNP, так как являются факторами, модулирующими межклеточную коммуникацию в иммунологических и воспалительных реакциях [2] и определяющими какой тип лимфоцитов необходимо рекрутировать для борьбы с патогеном. Отличительной чертой CRSwNP считается преобладание эозинофилов и цитокинов Th2 в слизистой оболочке синуса [2, 9].

Известно, что для поддержания физиологического иммунного ответа слизистых оболочек необходимо равновесие между всеми подмножествами лимфоцитов – В-; Т, и в частности CD4+ (Т-хелперы (Th) 1, Th2, Th17, Th9 и фолликулярные хелперные Т (Tfh) клетки) [15]. Доказано, что повышенный синтез IgE опосредован именно Tfh [4]

Tfh-лимфоциты в норме являются клетками необходимыми для синтеза высокоаффинных антител. Их продукция – это важный этап в элиминации различных патогенов с одной стороны, с другой – формировании долгосрочного адаптивного иммунного ответа и эффективной реакции организма на введение вакцин, а также осуществлении жесткого контроля регуляции и противорегуляции В-лимфоцитов для предупреждения развития аутоиммунной патологии и лимфом [5].

Фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr) представляют собой популяцию регуляторных Т-клеток (Tregs), которые подавляют иммунный ответ путем ингибирования активации клеток Tfh [5]. Фенотипически Tfr клетки коэкспрессируют CD-маркеры Tfh и Treg. Данные о дисбалансе Tfh/Tfr у пациентов с CRSwNP ограничены.

Цель исследования. Обзор и анализ литературы о роли Т-фолликулярных и Т-регуляторных лимфоцитов в патогенезе хронического полипозного риносинусита.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отечественных и зарубежных научных статей по теме заболевания с 2005 по 2023 год, используя ресурсы поисковых систем PubMed, КиберЛенинка и eLIBRARY, по следующим ключевым словам: Т-фолликулярные, Т-регуляторные, хронический полипозный риносинусит, ответ иммунной системы. Для данного анализа использовались научные статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся роли Т-фолликулярных и Т-регуляторных лимфоцитов в патогенезе хронического полипозного риносинусита.

Полученные результаты. Существует множество теорий развития хронического полипозного риносинусита (ХПРС), однако ни одна в полной мере не объясняет этиопатогенез данного заболевания [12, 14]. Несмотря на это, многие теории построены на том, что в основе патогенеза ХПРС лежит иммунный ответ 2-го типа (Т2-воспаление), то есть гуморальный иммунитет. В реализации Т2-воспаления участвуют различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, из которых обратить внимание стоит на Т-фолликулярные и Т-регуляторные лимфоциты (Tfh и Treg соответственно).

Tfh и Treg являются подтипами CD4⁺ Th-клеток, каждая из которых активируется определенным набором цитокинов и факторов транскрипции и характеризуется цитокинами, которые они секретируют, и эффекторными функциями, которые они выполняют (рис. 1).

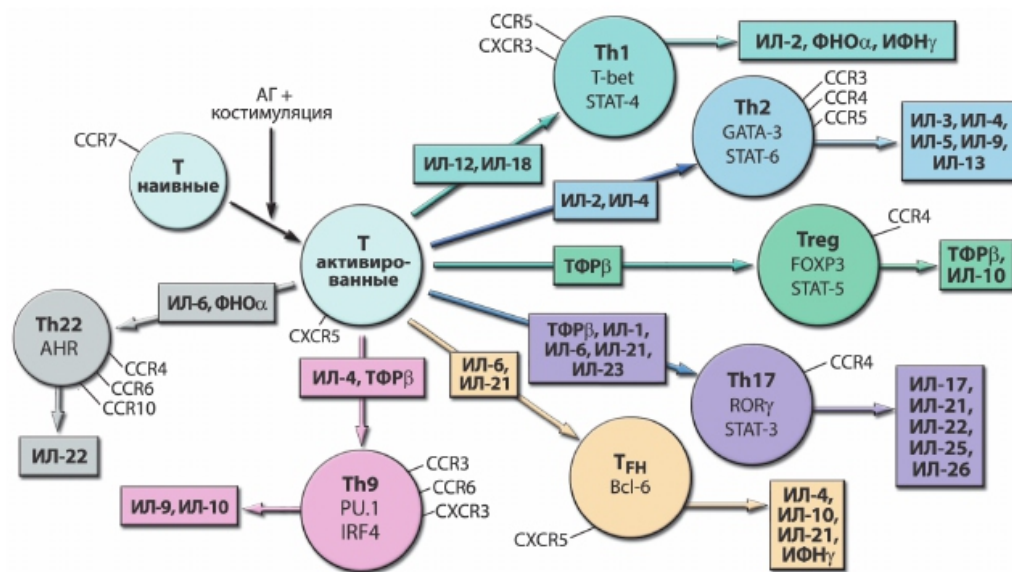


Рис. 1. Субпопуляции CD4⁺ Т-клеток (цитокины, дифференцировочные факторы, хемокиновые рецепторы).

Treg относятся к CD4⁺ Т-лимфоцитам, функция которых состоит в супрессии активности других клеток иммунной системы посредством выработки цитокинов - IL-10 и TGF-β (TGF-β), что необходимо для поддержания корректной работы иммунной системы и предупреждения развития аутоиммунных болезней.

Tfh так же, как и Treg, входят в группу CD4⁺ Т-лимфоцитов и осуществляют вспомогательную роль для В-лимфоцитов посредством продукции IL-21, что стимулирует созревание и конечную дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Помимо IL-21 Tfh синтезируют IL-4 и IL-10, участвующие в контроле дифференцировки В-лимфоцитов.

В рамках ХПРС гуморальный иммунный ответ развивается на тимусзависимые антигены. Для активации В-лимфоцитов, кроме антигенспецифического сигнала, требуются сигналы со стороны Т-хелперов, в чём участвуют цитокины различных субпопуляций. Так, для образования из В-лимфоцитов плазматических клеток, синтезирующих IgM, необходимы IL-2, IL-4 и IL-5, а для переключения на IgA – TGF-β (Treg). Созревающие в слизистой Treg могут стимулировать локальную продукцию IgA, угнетая при этом продукцию IgG, что подтверждено исследованиями [14]. Важную роль в запуске пролиферации, дифференцировки и смене классов иммуноглобулинов играет IL-21, продуцируемый Tfh. Экспрессия мРНК IL-21 была повышена у пациентов с ХПРС по сравнению с контрольной группой. Кроме того, экспрессия мРНК IL-21 и клеток Tfh, секретирующих IL-21, была значительно увеличена в тканях полипов носа [1]. Следовательно, можно предположить, что Tfh и продуцируемый ими цитокин IL-21 играют центральную роль в патофизиологии ХПРС.

Доказано значительное увеличение уровней общего количества клеток Tfh, секретирующих IL-21, IFN-γ и IL-17 как в эозинофильных, так и в незозинофильных тканях носовых полипов, чем в нормальных тканях носа [7, 8]. Однако количество клеток Tfh, секретирующих IL-4, увеличивается только в тканях эозинофильных полипов носа и сильно коррелирует с местными уровнями IgE [5, 6]. Таким образом, можно утверждать, что продукция В-клетками IgE значительно зависит от Tfh.

Все варианты иммунного ответа контролируются Treg. Уровни активированного Tfh и Treg у пациентов с ХПРС были заметно выше, чем в группе здоровых добровольцев. Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между уровнями активированных клеток Tfh и Treg [5], что можно считать контррегуляторным механизмом в патогенезе ХПРС.

Выводы. На настоящий момент патогенез ХПРС остаётся не до конца изученным, однако данные многочисленных исследований дают основания утверждать, что важная роль в этом процессе отводится Т-фолликулярным и Т-регуляторным лимфоцитам. Цитокины Tfh, такие как IL-21, IFN-γ и IL-10, являются провоспалительными и способствуют поддержанию хронического воспаления в тканях околоносовых пазух, в то время как Treg клетки оказывают антагонистическое действие, что в перспективе, после более обширных исследований, может привести к открытию нового направлению биологической терапии ХПРС.

Литература:

1. Baba, S., Kagoya, R., Kondo, K. et al. T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 11, 33 (2015)
2. Carsuzaa F, Béquignon É, Dufour X, de Bonnecaze G, Lecron JC, Favot L. Cytokine Signature and Involvement in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 30;23(1):417. doi: 10.3390/ijms23010417.
3. Enache I, IoniȚĂ E, Mitroi M, Anghelina F, MogoantĂ C, Ciolofan S, CĂpitĂnescu A, Stepan A, Simionescu C. Histopathological Features of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Allergic Polyps. *Curr Health Sci J.* 2020 Jan-Mar;46(1):66-71. doi: 10.12865/CHSJ.46.01.09.
4. Goulioumis AK, Kourelis K, Gkorpa M, Danielides V. Pathogenesis of Nasal Polyposis: Current Trends. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Apr;75(Suppl 1):733-741. doi: 10.1007/s12070-022-03247-2
5. Grover P, Goel PN and Greene MI (2021) Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Front. Immunol.* 12:750542. doi: 10.3389/fimmu.2021.750542
6. Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21(1):79-86.
7. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α -defensins // *Allergy and Asthma Proceedings.* 2016. Т. 37. № 1. С. 35-42.
8. Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Geenens R, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Verbeken EK, Meyts I. Innate and adaptive interleukin-17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:977–86
9. Zhou A, Shi C, Fan Y, Zheng Y, Wang J, Liu Z, Xie H, Liu J, Jiao Q. Involvement of CD40-CD40L and ICOS-ICOSL in the development of chronic rhinosinusitis by targeting eosinophils. *Front Immunol.* 2023 Jun 1;14:1171308. doi: 10.3389/fimmu.2023.1171308.
10. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии // *Вестник оториноларингологии.* 2019. Т. 84. № 3. С. 41-45.
11. Клинические рекомендации Российского общества ринологов «Полипозный риносинусит». М.:2022. – 54 с.
12. Михайлова, И. В. Этиология и патогенез хронического полипозного риносинусита / И. В. Михайлова, Ю. Х. Михайлов // *Антибактериальная терапия в оториноларингологии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 28 марта 2019 года.* – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2019. – С. 56-60. – EDN UGECVN.
13. Пискунов Г.З., Моисеева Ю.П. Полипозный риносинусит, 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ 2021; 136 с.
14. Полипозным риносинусит - вопросы этиопатогенеза / М. А. Лиханова, О. И. Бондарев, Н. В. Мингалев, Р. Н. Лебедева // *Омский научный вестник.* – 2014. – № 2(134). – С. 56-59. – EDN TEFZRT.

15. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Субпопуляции лимфоцитов и уровень цитокинов при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 336-338.

УДК 616.441–07:577.17

Турсунов Ж.Р.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ДЕЙДИНАЗ

Республика Узбекистан, г.Ташкент

Резюме. Для определения активности дейодиназ в свое время были предложены различные методики: метод М.Каплана и Д.Утигера (1978), метод Э. Дженнинга, Э.Фергюсона, Д. Утигера (1979), метод Д.Виссер, Д.Феккес, Р. Доктер, Г. Хеннеманн (1979). Общими недостатками этих методик являются: трудоемкость, длительность выполнения (до нескольких суток), наличие дорогостоящих и малодоступных реактивов.

Целью работы явилась разработка методики для определения активности дейодиназ в печени экспериментальных животных. Эксперимент поставлен на 12 беспородных крысах-самцах с сформированным гипоселенозом и интактных животных. У экспериментальных животных забирали печень, которая была разделена на анализируемые образцы массой $0,831 \pm 0,05$ г. Каждый образец измельчали скальпелем и добавляли по 2 мл культуральной среды, содержащей L-тироксин в концентрации 530 пмоль/л. Инкубация образцов, проводилась в течении 5 минут, 1 и 2 часов. Культуральную жидкость по истечении времени инкубации отбирали, а оставшуюся ткань отмывали и затем гомогенизировали. И в среде и в гомогенате ткани определяли содержание гормонов Т4 и Т3 общим методом ИФА с использованием реактивов фирмы "АлкорБио" Россия. Анализ содержания гормонов показал, что в культуральной среде со временем уменьшалась концентрация Т4 и увеличилась концентрация Т3, что можно объяснить переходом Т4 в Т3 под воздействием дейодиназ. В гомогенате печени значения Т3 также возросли, причем у интактных крыс через два часа на 65,5% ($p < 0,001$), а у селен – дефицитных на 17,2% ($p < 0,001$). По динамике Т4 и Т3 в предложенной нами модели косвенно можно судить об активности дейодиназ.

Ключевые слова: дейодиназы, гипоселеноз, метод определения дейодиназ.

Tursunov J. R.

METHOD FOR DETERMINING THE ACTIVITY OF DEIODINASES

Republic of Uzbekistan, Tashkent

Resume. To determine the activity of deiodinases, various methods were proposed at the time: the method of M. Kaplan and D. Utiger (1978), the method of E. Jennings, E. Ferguson, D. Utiger (1979), the method of D.Visser, D.Fekkes, R. Docter, G. Hennemann (1979). The common disadvantages of these techniques are: labor intensity, duration of execution (up to several days), the presence of expensive and inaccessible reagents. The aim of the work was

to develop a technique for determining the activity of deiodinases in the liver of experimental animals. The experiment was performed on 12 mongrel male rats with formed hyposelenosis and intact animals. Liver was taken from experimental animals, which was divided into analyzed samples weighing 0.831 ± 0.05 g. Each sample was crushed with a scalpel and 2 ml of culture medium containing L-thyroxine at a concentration of 530 pmol/l was added. Incubation of the samples was carried out for 5 minutes, 1 and 2 hours. The culture fluid was taken away after the incubation time, and the remaining tissue was washed and then homogenized. Both in the medium and in the tissue homogenate, the content of T4 and T3 hormones was determined by the ELISA method using reagents from the company "AlkorBio" Russia. The analysis of the hormone content showed that the concentration of T4 in the culture medium decreased over time and the concentration of T3 increased, which can be explained by the transition of T4 to T3 under the influence of deiodinases. In liver homogenate, T3 values also increased, and in intact rats after two hours by 65.5% ($p < 0.001$), and in selenium-deficient rats by 17.2% ($p < 0.001$). According to the dynamics of T4 and T3 in the proposed model, we can indirectly judge the activity of deiodinases.

Keywords: deiodinases, hyposelenosis, method for determining deiodinases.

Актуальность. На настоящий момент описано более 20 селенопротеинов - глутатионпероксидазы (4 типа), селенопротеины P, S, W, T, M, K, H, N, тиоредоксинредуктазы, 5'-йодтирониндейодиназы [<https://elibrary.ru/item.asp?id=45041739>]. Белки группы йодтирониндейодиназы 1-го, 2-го и 3-го типов катализируют дейодинацию тетраiodтиронин (T4) в гормон трийодтиронин (T3) [<https://doi.org/10.14341/probl201662246-52>]. Поскольку функциональные центры этих ферментов содержат селеноцистеин, активность энзимов в значительной мере зависит от состояния депо селена в организме. Для определения активности дейодиназ в свое время были предложены различные методики: метод М.Каплана и Д.Утигера (1978) [<https://elibrary.ru/item.asp?id=48109646>], метод Э. Дженнингса, Э.Фергюсона, Д. Утигера (1979) [<https://elibrary.ru/item.asp?id=481044539646>], метод Д.Виссер, Д.Феккес, Р. Доктор, Г. Хеннеманн (1979) [<https://elibrary.ru/item.asp?id=481096-34?4>]. Общими недостатками этих методик являются: трудоемкость, длительность выполнения (до нескольких суток), наличие дорогостоящих и малодоступных реактивов. Проанализировав методики, оценив их недостатки и преимущества, была сформулирована цель работы: разработка методики для определения активности дейодиназ в печени экспериментальных животных.

Материалы и методы. Эксперимент поставлен на 12 беспородных крысах-самцах средней массой 150 грамм, содержащихся в стандартных условиях вивария. Гипоселеноз был сформирован за счет диеты с низким содержанием селена (14 мкг/кг) в течение 70 суток. Содержание селена в крови экспериментальных животных определялось флюориметрическим методом по Н.И. Назаренко (1970). В работе были использованы образцы печени 2 групп крыс: селен дефицитные крысы ($n=6$), контрольная группа ($n=6$). Печень каждого животного была разделена на анализируемые образцы массой $0,831 \pm 0,05$ г. Каждый образец измельчали скальпелем и добавляли по 2 мл культуральной среды, содержащей L-тироксин в концентрации 530 пмоль/л. Инкубация образцов, проводилась в течении 5 минут, 1 и 2 часов. Культуральную жидкость по истечении времени

инкубации отбирали, а оставшуюся ткань отмывали и затем гомогенизировали. И в среде и в гомогенате ткани определяли содержание гормонов Т4 и Т3 общим методом ИФА с использованием реактивов фирмы "АлкорБио" Россия.

Статистическая обработка данных осуществлена при помощи пакета программ "Statistica" и MicrosoftExcel 2003.

Результаты. Концентрация селена в крови контрольных крыс составила 149,3±21,63 мкг/кг, а в группе крыс с гипоселенозом – 48,2±6,71 мкг/кг. Изменение концентрации Т3 и Т4 представлено в таблице № 1.

Таблица №1

Динамика тироксина и трийодтиронина в гомогенате печени у крыс (M SD)

Культурная среда			
Группы	Исходный уровень гормонов	Уровень гормонов через 1 час	Уровень гормонов через 2 часа
Т4 общий (Ед/мл)			
Контроль	501,61±24,3	394,22±17,2	392,54±24,4
Крысы с гипоселенозом	521,34±15,2	490,3±21,8 p<0,005	438,4±16,1 p=0,005
Т3 общий (нмоль/л)			
Контроль	4,3±1,2	11,3±1,8	14,4±3,3
Крысы с гипоселенозом	2,1±0,5 p=0,002	3,5±1,4 p<0,001	6,3±2,9 p=0,001
Ткань			
группы	Исходный уровень гормонов	Уровень гормонов через 1 час	Уровень гормонов через 2 часа
Т4 общий (Ед/мл)			
Контроль	31,1±5,0	39,76±6,2	44,42±8,3
Крысы с гипоселенозом	43,32±7,5	37,21±6,4	41,61±7,5
Т3 общий (нмоль/л)			
Контроль	2,9±0,5	4,2±0,9	4,8±1,0
Крысы с гипоселенозом	2,4±0,4	3,1±0,8 p<0,049	3,4±1,0 p=0,036

Примечание: p – уровень статистически различий между контрольными (интактными) и Se–дефицитными крысами.

Анализ содержания гормонов показал, что в культуральной среде со временем уменьшалась концентрация Т4 и увеличилась концентрация Т3, что можно объяснить переходом Т4 в Т3 под воздействием дейодиназ. В гомогенате печени значения Т3 также возросли, причем у интактных крыс через два часа на 65,5% (p<0,001), а у селен – дефицитных на 17,2% (p<0,001).

Таким образом, по динамике Т4 и Т3 в предложенной нами модели косвенно можно судить об активности дейодиназ.

Литература

1. Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике. РМЖ. 2017;22:1654-1659. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Ispolyzovanie_selena_v_medicinskoy_praktike/#ixzz8JkpxkhdH
2. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). Проблемы Эндокринологии. 2016;62(2):46-52. <https://doi.org/10.14341/probl201662246-52>
3. Friesema ECH, Kuiper GGJM, Jansen J, et al. Thyroid Hormone Transport By The Human Monocarboxylate Transporter 8 And Its Rate-Limiting Role In Intracellular Metabolism. Mol Endocrinol. 2006;20(11):2761-2772. <https://doi.org/10.1210/Me.2005-0256>.
4. Berry Mj, Grieco D, Taylor Ba, et al. Physiological and genetic analyses of inbred mouse strains with a type i iodothyronine 5' deiodinase deficiency. J Clin Invest. 1993;92(3):1517-1528. <https://doi.org/10.1172/JCI116730>.
5. Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. J Clin Invest. 2005;115(9):2524-2533. <https://doi.org/10.1172/Jci25083>.
6. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, et al. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3937-3945. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.05.007>.
7. Watanabe M, Houten SM, Matakaki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature. 2006;439(7075):484-489. <https://doi.org/10.1038/nature04330>.
8. Hartikainen H. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health // J. Trace Elem. Med. Biol. 2005. Vol. 18. P. 309–318.
9. Negro R., Attanasio R., Grimaldi F. et al. A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease // Eur Thyroid J. 2016. Vol. 5. P. 164–170.
10. Rayman M.P., Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? // Free radical Biology and Medicine. 2013. Vol. 65. P. 1557–1564.

УДК: 616.155.194

Храмова Д.А., Морозова О.Л.

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) встречается у пациентов с длительно текущей патологией, что обусловлено нарушениями в обмене железа и синтезе эритропоэтина, угнетением эритропоэза под влиянием цитокинов. У пациентов с АХЗ наблюдается понижение уровня сывороточного железа и повышение уровня

сывороточного ферритина и регуляторного гормона гепсидина. Кроме лечения основного заболевания, терапевтическим направлениями являются прием добавок железа, стимуляторов эритропоэтина и влияние на воспалительные пути. Востребованы новые методы, однако для активного их использования необходимо проведение клинических исследований.

Ключевые слова: анемия воспаления; гепсидин; обмен железа; гемическая гипоксия.

Khramova D.A., Morozova O.L.

ANEMIA OF CHRONIC DISEASES: CAUSES, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, PRINCIPLES OF THERAPY

*Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
(Sechenov University), Moscow, Russia*

Abstract. Anemia of chronic diseases (ACD) is often found in patients with long-term pathology. The development of ACD is caused by disturbances in iron metabolism, in erythropoietin synthesis and inhibition of erythropoiesis under the influence of cytokines. There is a decrease in serum iron levels and a high level of serum ferritin and the regulatory hormone hepcidin in patients with ACD. In addition to the treatment of the underlying disease, the therapeutic methods of ACD correction include the intake of iron supplements, erythropoietin stimulants and the effect on inflammatory pathways. Now new methods are emerging, but for their active use it is necessary to conduct clinical trials.

Key words: anemia of inflammation; hepsidin; iron metabolism; hemic hypoxia.

Актуальность. До 40% от общей численности населения планеты страдают от анемии, одна треть из которых приходится на анемии, обусловленные хроническими заболеваниями (АХЗ) [8]. Понятие анемия подразумевает значительное снижение количества гемоглобина в единице объема крови и в организме в целом. АХЗ чаще всего встречается у пожилых людей и у госпитализированных [2].

Установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом анемии развивается у 39-53%, причем в 77% случаев – АХЗ. У пациентов с ИБС анемия составляет от 10 до 30%, а при ХСН - варьирует в широком диапазоне от 4 до 61% (в среднем 18%) в зависимости от тяжести основного заболевания [4]. Распространенность коморбидной анемии у пациентов с ХОБЛ составляет 7,5% - 34%. Развитие анемии среди населения в целом увеличивается с возрастом, независимо от различных хронических состояний [2].

Цель исследования - систематическое обобщение и анализ научной литературы для подробного изучения причин, механизмов развития и принципов терапии АХЗ.

Методы исследования. Была проанализирована научная литература в таких базах данных, как PubMed, Google Scholar и ScienceDirect за последние 5 лет. При отборе ключевую роль играла значимость и актуальность исследования, включая перспективные и контролируемые клинические испытания, и подтверждение их результатов.

Основная часть

Регуляция обмена железа. Пути регуляции метаболизма железа находятся под контролем пептидного гормона гепсидина, который синтезируется в печени. Единственный известный его рецептор - ферропортин 1 (FPN1) [8], осуществляющий перенос Fe²⁺ через базальную

мембрану энтероцита в сосудистое русло. Обычно экспрессия гепсидина модулируется в ответ на запасы железа в организме, гипоксию и воспалительные или инфекционные стимулы. Наблюдалось, что за счёт увеличения значений провоспалительного цитокина - IL-6 [1] уровень гепсидина в моче повысился в сотни раз, а уровень сывороточного железа снизился. Таким образом, гепсидин блокирует выход железа из макрофагов и всасывание Fe в кишечнике, что непосредственно приводит к гипоферремии и в дальнейшем – к анемии [8].

Была описана регуляторная роль белка эритроферрона (ERFE), экспрессия которого вызывала раннее подавление гепсидина после повышенной эритропоэтической активности, что способствовало мобилизации запасов железа и коррекции анемии [11].

Особый интерес представляет трансмембранный белок основного комплекса гистосовместимости I класса – гемоювелин (HFE). Он способен связываться с рецептором трансферрина с высокой аффинностью, закрывая тем самым доступ для самого трансферрина. В итоге не происходит формирование эндосомы, и железо не попадает в ткани [3].

Значение гемической гипоксии. При анемиях любого происхождения наблюдается гемическая (кровяная) гипоксия в связи с уменьшением кислородной емкости крови. Считается, что механизмом адаптации к кислородному голоданию является активация HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора), отвечающего за регуляцию продукции эритропоэтина. Параллельно происходит стимуляция факторов эритропоэза, что способствует ускоренному высвобождению железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию его в синтезе гемоглобина [13]. Повышенная эритропоэтическая активность подавляет выработку гепсидина [9].

Нарушение эритропоэза. Злокачественные новообразования, микробная инвазия и аутоиммунные расстройства активируют Т-лимфоциты (CD3+) и макрофаги, которые отвечают за выработку цитокинов. ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 увеличивают транспорт сывороточного Fe в активированные макрофаги. А ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 способствуют повышению экспрессии ферритина, необходимого для хранения Fe [1]. В итоге наблюдается ограниченная доступность железа для эритропоэза, так как основная его часть сосредоточилась в депо [13].

Диагностика АХЗ. АХЗ является нормохромной и нормоцитарной, обычно легкой или средней степени тяжести. Редко наблюдается снижение уровня гемоглобина ниже 70 г/л. С установлением диагноза могут возникнуть трудности, связанные с сопутствующим кровотечением, фармакологическими эффектами медикаментов, почечной недостаточностью [7].

Высокую диагностическую ценность имеют сывороточный трансферриновый рецептор (sTfR), индекс sTfR и гепсидин. sTfR отражает степень доступности железа для клеток, то есть является показателем дефицита железа. Вычисление sTfR/log-индекса ферритина (индекс sTfR) на основе двух показателей дает общую оценку содержания железа в организме. Нормальный уровень sTfR, пониженный показатель индекса sTfR (<1,6) и повышенная концентрация гепсидина свидетельствуют в пользу АХЗ [14].

Таким образом, при АХЗ наблюдается перегруженность железом органов-депо при пониженных его концентрациях в сыворотке крови (снижение сывороточного железа

и насыщения трансферрина, повышение уровня сывороточного ферритина). В связи с сопутствующим заболеванием при АХЗ наблюдается активация иммунной системы (повышение уровня гепсидина, ИЛ-6, ИФН γ - α , ФНО- α) [7].

Принципы терапевтической коррекции. Наиболее эффективным методом лечения АХЗ является излечение основного заболевания и разрешение воспаления. Коррекция анемии необходима лишь в том случае, если она ухудшает качество жизни пациента [5]. В этом случае было разработано несколько стратегий: лечение средствами, стимулирующими эритропоэз (ЭСП), прием добавок железа, понижение экспрессии гепсидина и стабилизация HIF посредством ингибирования пролилгидроксилазы (PHD) [9]. Переливание эритроцитов рассматривается только в качестве экстренного лечения у пациентов с тяжелой анемией.

Пероральные препараты железа являются выбором для терапии пациентов с истинным дефицитом железа и умеренным воспалением. Внутривенная терапия показана, когда перорального приема недостаточно, например, во время продолжающейся кровопотери, при наличии побочных эффектов со стороны ЖКТ. Частый прием железа снижает его биодоступность за счет увеличения выработки гепсидина. Витамин С и ночное голодание могут повысить биодоступность, тогда как ингибиторы протонной помпы или некоторые пищевые продукты (молочные и чай) снижают всасывание железа [1]. Лечение АХЗ с использованием внутривенного введения железа и ЭСП неэффективно для некоторых пациентов и не лишено побочных эффектов.

К антагонистам гепсидина относят моноклональные антитела такие как Тоцилизумаб, Ситуксимаб и гепсидинсвязывающие средства, повышающие доступность железа на фоне АХЗ. Основываясь на этом подходе, был изучен потенциал черного перца и его основного метаболита, пиперина, способного ослаблять избыточную экспрессию гепсидина [1].

Было показано, что лечение мышей фармакологическими дозами гепарина ингибировало экспрессию мРНК гепсидина в печени, снижало концентрацию железа в селезенке и повышало уровень железа в сыворотке крови. Токсичность данного препарата (главным образом тромбоцитопения) и его стоимость чрезвычайно низки по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения воспалительной анемии [9]. Другой новый терапевтический принцип возник в результате введения ингибиторов PHD, которые стабилизируют факторы, вызывающие гипоксию, и впоследствии облегчают анемию, повышая уровень гемоглобина и общую железосвязывающую способность одновременно со снижением уровней гепсидина и ферритина. Однако лечение HIF-PHD связано с несколько повышенным риском развития тромбозов по сравнению с пациентами, получавшими только ЭСП [10].

Выводы. АХЗ является распространенным синдромом у пациентов с воспалительными заболеваниями и вызывается нарушениями метаболизма железа, приводящими к депонированию железа в макрофагах, опосредованному цитокинами ингибированию функции эритропоэтина и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников.

АХЗ анемия характеризуется низким уровнем циркулирующего железа, но нормальным и повышенным уровнем запасяющего белка ферритина и регуляторного гормона железа гепсидина. Кроме лечения основного заболевания может быть рассмотрена терапия добавками железа и/или лечение препаратами, стимулирующими эритропоэтин.

Появляются новые методы лечения с использованием стратегий, модифицирующих гепсидин, и стабилизаторов факторов, вызывающих гипоксию, но их терапевтическая эффективность для лечения пациентов с АХЗ должна быть оценена в клинических испытаниях.

Список литературы

1. Banerjee S, Katiyar P, Kumar L, Kumar V, Saini SS, Krishnan V, Sircar D, Roy P. Black pepper prevents anemia of inflammation by inhibiting hepcidin over-expression through BMP6-SMAD1/ IL6-STAT3 signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2021 May 20;168:189-202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.019. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771600.
2. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620942128. doi: 10.1177/1753466620942128. PMID: 32664818; PMCID: PMC7394029.
3. Katsarou MS, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm.* 2019;110:201-222. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30798813.
4. Lanser L. et al. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease //Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Т. 8. – С. 666638.
5. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. *Nutrients.* 2021 Oct 22;13(11):3732. doi: 10.3390/nu13113732. PMID: 34835988; PMCID: PMC8619077.
6. Li L, Zheng X, Deng J, Zhou J, Ou J, Hong T. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):1112-1122. doi: 10.1080/0886022X.2022.2094273. PMID: 35912897; PMCID: PMC9347467.
7. Marques O, Weiss G, Muckenthaler MU. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood.* 2022 Nov 10;140(19):2011-2023. doi: 10.1182/blood.2021013472. PMID: 35994752.
8. Mukhopadhyay C. K. et al. Hepcidin-induced degradation of iron exporter ferroportin determines anemia of chronic diseases //Post-Transcriptional Gene Regulation in Human Disease. – Academic Press, 2022. – С. 329-342.
9. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:261-277. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35905974; PMCID: PMC9943683.
10. Saad HKM, Abd Rahman AA, Ab Ghani AS, Taib WRW, Ismail I, Johan MF, Al-Wajeih AS, Al-Jamal HAN. Activation of STAT and SMAD Signaling Induces Hepcidin Re-Expression as a Therapeutic Target for β -Thalassemia Patients. *Biomedicines.* 2022 Jan 17;10(1):189. doi: 10.3390/biomedicines10010189. PMID: 35052868; PMCID: PMC8773737.
11. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):4888-4901. doi: 10.1002/jcp.30247. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33372284; PMCID: PMC8026552.

12. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401705; PMCID: PMC6536698.
13. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients*. 2020 Jun 16;12(6):1784. doi: 10.3390/nu12061784. PMID: 32560029; PMCID: PMC7353365.
14. Yusra, Lismawati, Effendy DA, Kurniawan LL, Lydia A. Role of Soluble Transferrin Receptor - An Iron Marker in Hemodialysis Patients. *Indian J Nephrol*. 2022 Nov-Dec;32(6):555-559. doi: 10.4103/ijn.IJN_486_20. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36704598; PMCID: PMC9872933.

УДК 616.65-002-092:612.018.2

Цыбенкова Б.Д., Максарова Я.Б., Филатова С.А., Чистякова М.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Аннотация. Изучались механизмы образования гиперплазии предстательной железы. ДГПЖ является многофакторным заболеванием, связанное как с медиаторами воспаления, так и с гормонами, аутоантителами, окислительным стрессом. Проведены ряд исследований, свидетельствующее о ключевой роли хронического воспаления. Также развитие ДГПЖ часто сопровождается метаболическим синдромом, который тесно связан с ожирением, дефицитом андрогенов, инсулинорезистентностью. Таким образом, на регрессию ДГПЖ можно воздействовать через андроген-зависимые и андроген-независимые факторы.

Ключевые слова: ДГПЖ, патогенез, воспаление, гормоны, аутоантитела

Tsybenova B.D., Maxarova J.B., Filatova S.A., Chistyakova M.V.

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The mechanisms of formation of prostatic hyperplasia were studied. BPH is a multifactorial disease associated with both inflammatory mediators and hormones, autoantibodies, and oxidative stress. A number of studies have been conducted indicating the key role of chronic inflammation. Also, the development of BPH is often accompanied by metabolic syndrome, which is closely associated with obesity, androgen deficiency, and insulin resistance. Thus, the regression of BPH can be influenced through androgen-dependent and androgen-independent factors.

Key words: BPH, pathogenesis, inflammation, hormones, autoantibodies.

Введение.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы-это хроническое прогрессирующее заболевание в виде железисто-стромальной гиперплазии,

характеризующееся развитием симптомов нижних мочевых путей (СНМП). На сегодняшний день отмечается тенденция к демографическому старению населения, так среди мужчин старшего возраста ДГПЖ наиболее распространенное доброкачественное новообразование. По данным ВОЗ ДГПЖ в возрасте 50-60 лет диагностируется у каждого второго мужчины, у мужчин старше 80 лет приверженность более 90 %. В клинической практике, за последние 20 лет лечение ДГПЖ не изменилось. Это препараты: альфа-адренергические антагонисты и ингибиторы 5 α -редуктазы не всегда эффективно влияют при ДГПЖ. По данным Р. Панга [4], комбинированная терапия антихолинэргическими средствами и альфа-блокаторами незначительно снижает СНМП по сравнению плацебо. В результате, появилась необходимость поиска нового механизма образования ДГПЖ, соответственно применение новых препаратов, которые улучшат качество жизни пациента.

Цель: Анализ данных поисковых систем, научных статей о заболевании, патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. (ДГПЖ).

Методы исследований: Мы провели поиск медицинской литературы, включая Cochrane Library, pubmed, MEDLINE.

Результаты: наблюдается тенденция снижения уровня тестостерона у мужчин с возрастом. Тестостерон продуцируется клетками Лейдига, который превращается в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ), под действием 5 α -редуктазы и экспрессируется в ткань предстательной железы. Также другие андрогены: дегидроэпиандростерон надпочечникового происхождения (ДГЭА), андростендион и 5 α -андростендион действуют на предстательную железу. Тестостерон оказывает противовоспалительный эффект: активирует рецептор андрогена, альфа-рецептор эстрогена и бета-рецептор эстрогена, которые участвуют в регуляции адипоцитов. Уменьшается высвобождение адипокинов: лептина, IL-6, TNF- α , резистина, MCP-1 α , и повышается адипонектин, висфатин, которые обладают противовоспалительным действием. Однако, исследование В.Э. Бьянки, показало противоречивые результаты на введение тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, возможно из-за различных доз, способа введения тестостерона [2]. В работах последнего времени, не только низкие уровни тестостерона, но и гиперэстрогения способствует прогрессированию ДГПЖ [6]. Под действием ароматазы CYP19 андроген превращается в эстроген. Эстрогены взаимодействуют с рецепторами ER α , ER β , оказывая действие на последовательность ДНК. Я.Ян и др. выявили, что эстрогены активируют внутриклеточные сигнальные каскады посредством взаимодействия с G-белком (GPER) значительнее, чем через рецепторы ER α , ER β . Активированный эстрогеном GPER действует через G-белок G α i, далее передает сигнал каскаду фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), Akt-киназы (серин/треонин киназа 1) (PI3K/AKT) стабилизируя фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), что, в свою очередь, способствует фиброзу простаты. Также имеется другой механизм: CYP19/эстроген/GPER активирует сигнальный путь EGFR/ERK, увеличивающий пролиферацию стромальных клеток простаты [12].

Другие исследователи, выявили у пациентов повышение аутоантител около у 50% с ДГПЖ. Но при раке предстательной железы, раке мочевого пузыря повышения аутоантител не наблюдалось. Благодаря данным, ДГПЖ можно отнести к аутоиммунным

заболеванием, так как происходит потеря толерантности к ДНК [3]. В связи с чем, можно применять антагонисты ФНО-альфа у лиц с аутоиммунными заболеваниями с сопутствующей ДГПЖ. В эксперименте Рене Э. Викмана, антагонисты ФНО-альфа эффективно снижает заболеваемость ДГПЖ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [9].

Давно было известно роль метаболического синдрома и связанного с ним хроническое воспаление в пролиферации ДГПЖ. С метаболическим синдромом связана дислипидемия, при которой используют статины. Установлен положительный эффект от применения симвастатина при ДГПЖ с метаболическим синдромом. Он воздействует путем активации PPAR γ (гамма-рецептор, активирующий пролифератор пероксисом) [10].

Для оценки гемодинамических показателей кровотока используют цветовой и энергетический доплеровское картирование. У М.С. Савушкина выявлено, что количественные показатели скорости кровотока при ДГПЖ: самые высокие средние значения максимальной V, минимальной V и средней V в узлах гиперплазии: 23,15 см/сек., 3,5 см/сек. и 13,23 см/сек, по сравнению с РПЖ [1]. Последние годы было доказано, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа увеличивают оксигенацию и кровоснабжение; уменьшают воспаление и снижают тонус гладких мышц нижних мочевых путей, тем самым играет важную роль в уменьшении СНМП. По мнению А. Себастьянелли, при СНМП/ДГПЖ и эректильной дисфункции основным препаратом является тадалафил [7]. Таким образом, при выявлении ослабленного кровоснабжения можно использовать ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, улучшающие микроциркуляцию.

Воспалительный процесс регулируется медиаторами, одни инициируют воспаление, другие — снижают. Рассмотрим действие макрофагов, цитокинов, т.к. они являются одним из компонентов развития простатита. Ц. Цянь установил, что макрофаги M2a экспрессируют IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста). При подавлении экспрессии IGF-1 замедляется клеточный цикл на фазе G0/G1, что приводит к апоптозу клеток. Данный эффект обратим при культивировании с макрофагами M2a [8]. Кроме того, при воспалении в макрофагах образуются различные цитокины, которые способствуют пролиферации клеток. Интерлейкины играют важную роль в развитии, дифференцировке и иммунном ответе иммунных клеток. IL-21R преимущественно находится в эпителии предстательной железы. На основании данных Д. Сюя, экспрессия IL-21R была выше при ДГПЖ, чем у здоровых лиц. Подавление экспрессии IL-21R приводит к остановке цикла в фазе G0/G1, следовательно, апоптозу в клетках ДГПЖ [11]. Рекомбинантный человеческий фактор ингибирования миграции макрофагов (rMIF) способствует пролиферации клеток ДГПЖ, а ISO-1 (антагонист MIF) частично отменяет данный эффект [7]. В обзоре Сонга, при лечении ингибитором ЦОГ-2 (целекоксибом) экспрессия ЦОГ-2, экспрессия P53 снижаются по сравнению с группой без НПВС. Таким образом, противовоспалительная терапия становится одним из методов профилактики развития ДГПЖ. Кроме того, накопление АФК при возрастных изменениях, приводит к окислению и повреждению клеток, что усиливает воспаление. На основании данных, можно предположить, что окислительный стресс влияет на пролиферацию ДГПЖ, связанной с хроническим воспалением предстательной железы [13].

Заключение.

ДГПЖ является многофакторным заболеванием. Важнейшее значение в патогенезе развития имеет воспаление. Также не исключается роль аутоиммунной реакции, ишемии, гормонов. Таким образом, поиск новых терапевтических мишеней позволяет эффективно замедлять прогрессирование ДГПЖ.

Список литературы

1. Савушкин, М.С. Возможности трансректальной доплерографии в диагностике заболеваний предстательной железы / М.С. Савушкин, И.Б. Белова // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2012. – № 6(1). – С. 307–311.
2. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc.* 2018 Oct 22;3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186. PMID: 30582096; PMCID: PMC6299269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299269/>
3. Liedtke V, Rose L, Hiemann R, Nasser A, Rödiger S, Bonaventura A, Winkler L, Sowa M, Stöckle M, Schierack P, Junker K, Roggenbuck D. Over-Expression of LEDGF/p75 in HEP-2 Cells Enhances Autoimmune IgG Response in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia-A Novel Diagnostic Approach with Therapeutic Consequence? *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 24;24(7):6166. doi: 10.3390/ijms24076166. PMID: 37047137; PMCID: PMC10093878. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10093878/#notes-a.l.ftitle>
4. Pang R, Zhou X-Y, Wang X, Wang B, Yin X-L, Bo H, Jung JH. Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art. No.: CD012336. DOI: 10.1002/14651858.CD012336.pub2. Accessed 09 November 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094929/>
5. Qian Q, He W, Liu D, Yin J, Ye L, Chen P, Xu D, Liu J, Li Y, Zeng G, Li M, Wu Z, Zhang Y, Wang X, DiSanto ME, Zhang X. M2a macrophage can rescue proliferation and gene expression of benign prostate hyperplasia epithelial and stroma cells from insulin-like growth factor 1 knockdown. *Prostate.* 2021 Jun;81(9):530-542. doi: 10.1002/pros.24131. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861464. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861464/>
6. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):259-271. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.10.006. Epub 2019 Feb 22. PMID: 0803920. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803920/>
7. Sebastianelli A, Spatafora P, Morselli S, Vignozzi L, Serni S, McVary KT, Kaplan S, Gravas S, Chapple C, Gacci M. Tadalafil Alone or in Combination with Tamsulosin for the Management for LUTS/BPH and ED. *Curr Urol Rep.* 2020 Oct 27;21(12):56. doi: 10.1007/s11934-020-01009-7. PMID: 33108544; PMCID: PMC7591403. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591403/>
8. Song H, Shen Q, Hu S, Jin J. The role of macrophage migration inhibitory factor in promoting benign prostatic hyperplasia epithelial cell growth by modulating COX-2 and P53 signaling. *Biol Open.* 2020 Nov 12;9(11):bio053447. doi: 10.1242/bio.053447. PMID: 33148606; PMCID: PMC7673366. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673366/>

9. Vickman RE, Aaron-Brooks L, Zhang R, Lanman NA, Lapin B, Gil V, Greenberg M, Sasaki T, Cresswell GM, Broman MM, Paez JS, Petkewicz J, Talaty P, Helfand BT, Glaser AP, Wang CH, Franco OE, Ratliff TL, Nastiuk KL, Crawford SE, Hayward SW. TNF is a potential therapeutic target to suppress prostatic inflammation and hyperplasia in autoimmune disease. *Nat Commun.* 2022 Apr 19;13(1):2133. doi: 10.1038/s41467-022-29719-1. PMID: 35440548; PMCID: PMC9018703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9018703/>
10. Wang Z, Yang S, Li Y, Zhou Y, Liu D, Liu J, DiSanto ME, Zhang X. Simvastatin Improves Benign Prostatic Hyperplasia: Role of Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor- γ and Classic WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4911. doi: 10.3390/ijms24054911. PMID: 36902342; PMCID: PMC10003121. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10003121/>
11. Xu D, Chen P, Xiao H, Wang X, DiSanto ME, Zhang X. Upregulated Interleukin 21 Receptor Enhances Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition Process in Benign Prostatic Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jan 23;10:4. doi: 10.3389/fendo.2019.00004. PMID: 30728806; PMCID: PMC6351785. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351785/>
12. Yang Y, Sheng J, Hu S, Cui Y, Xiao J, Yu W, Peng J, Han W, He Q, Fan Y, Niu Y, Lin J, Tian Y, Chang C, Yeh S, Jin J. Estrogen and G protein-coupled estrogen receptor accelerate the progression of benign prostatic hyperplasia by inducing prostatic fibrosis. *Cell Death Dis.* 2022 Jun 7;13(6):533. doi: 10.1038/s41419-022-04979-3. PMID: 35672281; PMCID: PMC9174491. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672281/>
13. Zuo, L.; Prather, E.R.; Stetskiv, M.; Garrison, D.E.; Meade, J.R.; Peace, T.I.; Zhou, T. Inflammation and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4472. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4472>

УДК: 616.8 – 092

Шатилина А.Ю., Морозова О.Л.

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТАУПАТИЙ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Деменция — синдром нарушения когнитивных функций, определяющийся преимущественно у лиц пожилого возраста и занимающий лидирующую позицию среди причин смертности. К наиболее распространенным его формам относят таупатии, специфичным признаком которых является агрегация гиперфосфорилированного таупротейна в нейронах и глии головного мозга пациентов. Отсутствие в клинической практике эффективных методов прижизненной диагностики таупатий требует поиска новых подходов. Выявление биомаркеров таупатий детерминирует раннюю диагностику и оптимизацию отбора участников клинических испытаний с целью формулировки

терапевтических стратегий.

Ключевые слова: деменция; таупатии; биомаркеры; болезнь Альцгеймера

Shatilina A.Y., Morozova O.L.

NEW BIOMARKERS IN TAUOPATHIES: SCIENTIFIC REVIEW

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract: Dementia is a cognitive impairment syndrome mainly found in the elderly and considered to be the leading cause of death. The most common forms include tauopathies, which are specific to the aggregation of hyperphosphorylated tau-protein in the neurons and the brain glia of patients. The lack of effective methods for vital diagnosing tauopathies in clinical practice requires the search for new approaches. The identification of biomarkers in tauopathies determines early diagnosis and optimization of selection of participants in clinical trials in order to formulate therapeutic strategies.

Key words: dementia; tauopathies; biomarkers; Alzheimer's disease

Введение. Таупатии представляют собой группу нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся симптомами деменции и паркинсонизма: когнитивно-поведенческими, речевыми и двигательными расстройствами. В настоящее время идентифицировано более 26 видов таупатий, включающих первичные и вторичные таупатологии, в числе которых — мультисистемные дегенерации, такие как прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация (КБД), лобно-височная деменция, болезнь Пика и таупатии, связанные с воздействием внешних триггеров, например, неоднократных сотрясений мозга при хронической травматической энцефалопатии или нейротоксинов при гуамском комплексе паркинсонизм-деменция. Более того, к таупатиям относят и болезнь Альцгеймера (БА), встречающуюся в клинической практике в 60-70% случаев нейродегенеративных заболеваний.

Частота возникновения таупатий увеличивается с возрастом. Склонностью обладают пациенты мужского пола и/или имеющие мутацию в гене связанного с микротрубочками тау-белка (microtubule-associated protein tau (МАРТ)), отягощенный семейный анамнез, вредные привычки, служащие факторами нарушения механизмов фосфорилирования и агрегации тау-протеина. С целью увеличения качества и продолжительности жизни людей возрастного поколения требуется глубокое изучение патофизиологии первичных и вторичных таупатий, что детерминирует раннюю прижизненную диагностику и разработку тау-направленного лечения для дальнейшего клинического применения.

Цель. Определить ключевые патогенетические звенья молекулярных механизмов повреждения клеток головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях. Выявить релевантные методы диагностики таупатий, включающие тау-биомаркеры для раннего обнаружения и дифференциального диагноза между типами деменции, на базе знаний патофизиологии таупатий.

Методы. В мае 2023 года осуществлен поиск по соответствующей теме в базах данных MedLine, Cochrane Library, Embase, Elibrary, Google Scholar, Elibrary. Отобраны

публикации 2018-2023 года, включающие результаты оригинальных исследований таупатий. Произведено извлечение актуальных данных, анализ и оценка риска предвзятости 11 источников. Данные систематизированы и представлены в виде обзора научной литературы.

Результаты. Основными патогенетическими компонентами таупатий являются механизмы гиперфосфорилирования и аберрантной агрегации патологической формы МАРТ в виде парных спиральных нитей (paired helical filaments (PHFS)) или нейрофибриллярных белков (neurofibrillary tangles (NFT)) в нейронах и глии. Тау является белком, связанным с микротрубочками и в норме стабилизирующим их в нейронах. Аффинность связывания зависит от фосфорилирования тау, которое главным образом происходит в богатой пролином области и С-конце [1]. Образование аномально фосфорилированной (гиперфосфорилированной) формы тау-протеина (p-tau) вследствие генетических мутаций и/или действия патогенных агентов (лекарственных средств, травматических и инфекционных факторов) приводит к снижению сродства белка и микротрубочек, снижению их связывания и увеличению свободно плавающих патологических изоформ p-tau в цитозоле клеток мозга [1]. Это приводит к увеличению его агрегации и образованию включений.

Отложение PHFS и NFT в нейронах и глии опосредует активацию механизмов нейровоспаления с целью элиминации патологических белковых агрегантов [2]. Так, при агрегации патологического тау-протеина происходит накопление его в клетках головного мозга (ГМ), что ведет к их повреждению и высвобождению молекулярных паттернов ассоциированных с повреждениями (damage-associated molecular pattern (DAMPs)): происходит первая фаза воспаления или фаза альтерации. DAMPs взаимодействуют с паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptor (PRR)), что приводит к активации системы внутриклеточной передачи сигналов. Сигналы передаются на ядро клетки, в нем усиливается экспрессия генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1 β) сначала в неактивной форме. Дальнейшая сборка инфламмосомы обеспечивает активацию каспаз и переход цитокинов в активную форму. Секреция провоспалительных цитокинов опосредует вторую фазу воспаления — фазу экссудации. Приток крови к клеткам ГМ и выход из сосудов в воспаленную ткань жидкой ее части обуславливает вовлечение реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа вследствие миграции иммунокомпетентных клеток в зону воспаления, о чем свидетельствует инфильтрация в мозг нейтрофилов и Т-лимфоцитов у пациентов, страдающих БА [3]. Исходя из участия нейровоспаления в патогенезе таупатий, неспецифичным маркером может стать провоспалительный белок, например, TNF α [4]. Его определение в плазме крови показывает эффективность нейровоспаления, но не отражает всей тяжести патологии, что требует дальнейшего изучения.

Формирование и накопление агрегатов p-tau внутри нервных клеток опосредует процесс их дегенерации, проявляющейся в виде синаптической дисфункции, разрушения и гибели нервных клеток. Повреждение нервных клеток ассоциировано с биомаркерами ликвора, в том числе биомаркером связывания микротрубочек и легкой цепи нейрофиламента (neurofilament light chain (NfL)). NfL представляет собой компонент промежуточных нитей нейронов и является маркером повреждения аксонов, что считается общим

признаком нейродегенеративных патологий и не гарантирует высокую чувствительность к определенной патологии [5]. Следовательно, определение NfL и TNF α в ликворе у пациентов с генетической предрасположенностью и отсутствием симптомов заболевания является эффективным для диагностирования нейродегенеративного заболевания, но не позволяет дифференцировать таупатии друг от друга.

Среди биомаркеров ликвора, эффективным является также область связывания с микротрубочками (microtubule binding region tau (MTBR-tau)), а именно MTBR-tau275 и MTBR-tau282, представляющие собой нерастворимые фрагменты тау-протеина. Они составляют основные области агрегатов тау в головном мозге, существуют в ликворе в виде усеченного С-концевого фрагмента тау и могут быть использованы для положительной идентификации множества первичных таупатий [6]. Особенно высокоспецифичны эти маркеры при КБД. Точность идентификации лиц с данным заболеванием составляет около 83%. Недостатком анализов ликвора считается дорогая стоимость, что делает их недоступными для всех пациентов [7].

Биомаркеры плазмы крови демонстрируют свою экономическую и клиническую эффективность в сравнении с биомаркерами ликвора. Для ранней диагностики БА доказали свою эффективность маркеры плазмы p-tau181, p-tau217 и p-tau231, позволяющие прогнозировать будущее ухудшение когнитивных функций и легкие когнитивные нарушения [8]. Плазменный p-217 является точным маркером, идентифицирующим лица с аномальными тау-ПЭТ-сканами и А β -ПЭТ-сканами [7]. Относительно p-181 существуют противоречивые исследования. По данным проведенного среди лиц с боковым амиотрофическим склерозом исследования, было обнаружено повышение уровня p-181, что препятствует применению его как специфического маркера при скрининге патологии БА [9]. Также было высказано предположение об указывании дисбаланса соотношения p-tau к общему тау-протеину на неврологическое расстройство на предсимптомной стадии и необходимость проведения анализов плазмы после травм головного мозга. По данным проведенных когортных исследований среди футболистов с травмами головного мозга, действительно, наблюдалось повышение уровня p-tau181 относительно общего тау. Хотя оно демонстрировалось и у футболистов без травм головы после острой интенсивной физической активности и неконфликтных повторяющихся ударов головой, что ставит под сомнение патологический смысл повышения p-tau181 и требует дальнейшего изучения [10]. Стоит отметить, что изменения p-tau в биожидкостях организма необъективно демонстрируют тяжесть таупатии из-за преимущественного его накопления внутри клеток ГМ в виде агрегатов и попадании в кровоток только при повреждении клеток. Помимо этого, различия в составе изоформ p-tau были обнаружены исключительно в агрегатах, а не в выделенной растворимой фракции ГМ [11].

Нарушения иных посттрансляционных модификаций тау-протеина, включая ацетилирование по лизину и убиквитирование, также могут стать причиной сворачивания белка и отложения его в клетке. Предложение использования убиквитированного или ацетилированного тау, может оказаться даже более совершенным. Так, убедительные доказательства выявления убиквитированных Ub-K369 и Ub-K343 при 4R-таупатиях и ацетилированных Ac-K311 при 3R-таупатиях и в агрегатах, и в растворимой форме свидетельствуют о возможности рассмотрения их в качестве маркеров дифференцировки

первичных таупатий [11].

Выводы. Прижизненная диагностика таупатий возможна благодаря внедрению экономически и клинически эффективных биомаркеров плазмы крови. Их применение является актуальным прежде всего для людей, находящихся в группах риска развития таупатий: пациентов с отягощенным семейным анамнезом, повторяющимися травмами головы, симптомами когнитивных нарушений. Эффективными методами ранней диагностики может стать определение соотношения p-tau к общему тау-протеину, выявляющее наличие неврологического расстройства на предсимптомной стадии. Дифференциальный диагноз может быть осуществлен благодаря определению в плазме крови пациента биомаркеров первичных таупатий — Ub-K369, Ub-K343 и Ac-K311 и вторичных таупатий (БА) — p-tau217 и p-tau231. Использование в клинической практике биомаркеров ликвора неспецифично, инвазивно и имеет дорогую стоимость, что свидетельствует о меньшей эффективности и доступности в сравнении с биомаркерами плазмы крови.

Необходимо учитывать существующий риск предвзятости ввиду необъективной демонстрации тяжести тау-патологии из-за преимущественного накопления тау-белка внутри клеток ГМ.

Литература

1. Tauopathies: new perspectives and challenges / Yi Zhang, Kai-Min Wu, Liu Yang, Qiang Dong & Jin-Tai Yu - doi: 10.1186/s13024-022-00533-z // Molecular Neurodegeneration. – 2022 Apr 7. – Vol. 17 (1) - P. 28. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392986/> (date of the application: 22.07.2023).
2. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes / Hyuk Sung Kwon, Seong-Ho Koh - doi: 10.1186/s40035-020-00221-2 // Transl Neurodegener – 2020 Nov 26. – Vol. 9 (1). – P. 42. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239064/> (date of the application: 24.07.2023).
3. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? / Cyril Laurent, Luc Buée, David Blum. - doi: 10.1016/j.bj.2018.01.003 // Biomed J. - 2018 Feb – Vol. 41 (1). – P. 21-33. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673549/> (date of the application: 26.07.2023).
4. Plasma inflammation for predicting phenotypic conversion and clinical progression of autosomal dominant frontotemporal lobar / Breton M Asken, Peter A Ljubenkov, Adam M Staffaroni, Kaitlin B Casaletto, Lawren Vandevrede, Yann Cobigo, Julio C Rojas-Rodriguez, Katherine P Rankin, John Kornak, Hilary Heuer [and others]. - doi: 10.1136/jnnp-2022-330866 // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2023 Jul. – Vol. 94 (7). – P. 541-549. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36977552/> (date of the application: 28.07.2023).
5. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome / Shunsuke Koga, Keith A Josephs, Ikuko Aiba, Mari Yoshida, Dennis W Dickson. - doi: 10.1136/jnnp-2021-328586 // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2022 Jun 13. – Vol. 93 (9). – P. 919-929. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697501/> (date of the application: 30.07.2023).

6. CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies / Kanta Horie, Nicolas R. Barthélemy, Salvatore Spina, Lawren VandeVrede, Yingxin He [and others]. - doi: 10.1038/s41591-022-02075-9 // Nature Medicine. – Vol. 28 (12). – P. 2547–2554. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36424467/> (date of the application: 01.08.2023).
7. Detection of Brain Tau Pathology in Down Syndrome Using Plasma Biomarkers / Shorena Janelidze, PhD; Bradley T. Christian, PhD; Julie Price, PhD. - doi:10.1001/jamaneurol.2022.1740 // JAMA Neurol. – 2022. – Vol. 79 (8). – P. 797-807. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789365/> (date of the application: 03.08.2023).
8. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials / Rik Ossenkoppele, Rik van der Kant, Prof Oskar Hansson. - doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5 // Lancet Neurol. - Aug 2022. - Vol. 21 (8). – P. 726-734 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643092/> (date of the application: 05.08.2023).
9. Elevated plasma p-tau181 levels unrelated to Alzheimer's disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis / Veria Vacchiano, Andrea Mastrangelo, Corrado Zenesini, Simone Baiardi, Patrizia Avoni, Barbara Polischi, Sabina Capellari, Fabrizio Salvi, Rocco Liguori, Piero Parchi - doi: 10.1136/jnnp-2022-330709 // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2023 Jun. -Vol. 94 (6). – P. 428-435. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37012065/> (date of the application: 07.08. 2023).
10. Association of Nonconcussive Repetitive Head Impacts and Intense Physical Activity With Levels of Phosphorylated Tau181 and Total Tau in Plasma of Young Elite Soccer Players / Martin Cente, PhD; Janka Perackova, PhD; Pavol Peracek, PhD - doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6101 // JAMA Netw Open. – 2023/ - Vol. 6 (3) P. e236101. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995709/> (date of the application: 09.08.2023).
11. Specific post-translational modifications of soluble tau protein distinguishes Alzheimer's disease and primary tauopathies / Nathalie Kyalu Ngoie Zola, Clémence Balty, Sébastien Pyrdit Ruys, Axelle A. T. Vanparys, Nicolas D. G. Huyghe, Gaëtan Herinckx, Manuel Johanns, Emilien Boyer, Pascal Kienlen-Campard, Mark H. Rider, Didier Vertommen & Bernard J. Hanseeuw - doi: 10.1038/s41467-023-39328-1 // Nature Communications. – Vol. 14 (1). – P. 3706. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349319/> (date of the application: 11.08.2023).

УДК 612(092):616-053.2

Щербак В.А.

РОЛЬ ПРОФЕССОРА Б.И. КУЗНИКА В РАЗВИТИИ УЧЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В статье отражено значение работ профессора Б.И. Кузника по основным заболеваниям у детей. Используются базы данных PubMED, РИНЦ. По ключевым словам, (Кузник, педиатрия, дети) найдено 84 публикации. Приведено описание 15 из них. Установлено, что его научные труды посвящены практически всем группам заболеваний у детей.

Ключевые слова: Кузник, дети, педиатрия.

Shcherbak V.A.

ROLE OF PROFESSOR B.I. KUZNIK IN THE DEVELOPMENT OF THE KNOWLEDGE ABOUT PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF CHILDHOOD

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. The article reflects the significance of the works of Professor B.I. Kuznik on the main diseases in children. The PubMed and RSCI databases were used. Using the keywords (Kuznik, pediatrics, children), 84 publications were found. A description of 15 of them is given. It has been established that his scientific works are devoted to almost all groups of diseases in children.

Key words: Kuznik, children, pediatrics.

Борис Ильич Кузник в 1951 году окончил педиатрический факультет Саратовского государственного медицинского института, а затем работал участковым педиатром, заведующим отделением, главным врачом детской больницы в городе Каменск-Уральский Свердловской области. Полученная им теоретическая подготовка и практическая деятельность сыграли огромную роль в его дальнейшей работе. Связь с полученной в вузе специальностью Борис Ильич не разрывал в течение всей жизни.

Материалы и методы. Используются базы данных PubMed, РИНЦ. По ключевым словам, (Кузник, педиатрия, дети) найдено 84 публикации. Приведено описание 15 из них.

Результаты. В одной статье невозможно описать все труды профессора Б.И. Кузника, посвященные физиологии и патологии детского возраста, вот почему остановлюсь только на некоторых из них. Анатомо-физиологическим особенностям посвящено учебное пособие «Здоровый ребенок» [4]. В нем в доступной форме представлены основные сведения о строении и развитии младенцев. Издание вышло более 15 лет назад, но и до сих пор пользуется популярностью у студентов, а также выпускников нашего вуза, трудящихся в детских больницах и поликлиниках. Его я не один раз встречал на рабочих столах педиатров – это говорит о многом.

Большинство его научных работ посвящены физиологии и патологии системы крови. Неслучайно, что и в педиатрической практике они занимают ведущее место. В этой связи стоит отметить плодотворное сотрудничество Бориса Ильича с доцентом кафедры пропедевтики детских болезней Ольгой Георгиевной Максимовой, ранее защитившей кандидатскую диссертацию по нормативам периферической крови у детей Забайкалья. Вместе они создали несколько трудов, посвященным различным аспектами детской гематологии. Были обобщены современные данные литературы и результаты собственных исследований авторов о геморрагических и тромботических заболеваниях и синдромах у детей. Приводятся сведения о механизмах коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и фибринолиза. Отдельные главы посвящены нарушениям тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ДВС-синдрому, микротромбоваскулитам, системным васкулитам тромбофилиям. Показаны особенности диагностики и тактики лечения тромбозов у детей, представлены современные аспекты лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза и дана подробная информация о механизмах действия антитромботических и гемостатических лекарственных препаратов [3]. Две других

книги [5, 7] являются настольными руководствами врачей всех специальностей. В них в доступной форме описаны основные болезни системы крови у детей различного возраста.

Еще одним направлением стало изучение болезней органов пищеварения. Для физиолога это вполне объяснимо, ибо классические работы академика И.П. Павлова выполнены именно на таком материале. В качестве модели был использован хронический гастродуоденит (ХГ) у детей. Выбор не случаен, поскольку в желудочно-кишечном тракте находится наибольшее скопление иммунных и эндокринных клеток. Совместно с Владимиром Александровичем Щербаком и Юрием Антоновичем Витковским выявлены значительные изменения и обосновано патогенетическое лечение. Так, во время обострения отмечался относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3+ и CD4+ и повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Уменьшение CD4+ при одновременном росте CD8+ приводило к тому, что соотношение CD4+/CD8+ значительно снижалось. Абсолютное количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности кластер CD3+, не отличалось от их числа у здоровых детей. У пациентов с эрозивным гастродуоденитом исследуемые параметры изменены в большей степени, чем с поверхностной формой заболевания. Процентное содержание натуральных киллеров (CD16+) было в пределах нормы, а абсолютное число увеличено за счет лимфоцитоза [10].

Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) ранее был описан Ю.А. Витковским и А.В. Солповым совместно с Б.И. Кузником [15]. Далее он исследован при многих болезнях. ЛТА у детей с ХГ также была нарушена. Установлено, что при эрозивном ХГ количество ЛТА по сравнению с контролем снижалось почти вдвое, а при поверхностной форме - на 40%. Так как в стадию обострения процентное содержание CD4+ снижено, то это объясняет изменение ЛТА, поскольку адгезия тромбоцитов происходит именно к этой субпопуляции лимфоцитов. Затем была определена связь ЛТА с уровнем цитокинов. У больных эрозивным гастродуоденитом уровень IL-1 β увеличился в 7,1 раза, IL-2 - в 4,0 раза, TNF- α - в 5,9 раза, IF α - в 5,2 раза по сравнению с контролем. При поверхностном ХГ эти показатели были выше также в несколько раз, чем у здоровых детей. Содержание противовоспалительного IL-4 при обеих формах патологии не отличалось от нормы [13]. Таким образом, развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) сопровождается значительной продукцией цитокинов, что свидетельствует о высокой антигенной стимуляции клеток-продуцентов. Эти факты позволяют заключить, что «цитокиновая атака» при ХГ мобилизует для борьбы с инфекционным процессом не только иммунную систему, но и сопряженные защитные механизмы. Биорегулирующая терапия с использованием тималина, вилона и вентрамина приводила к нормализации клинической картины заболевания, восстанавливала нарушенные показатели иммунограммы, концентрации цитокинов, что способствовало репарации СО желудка и ДПК [11, 12].

Биорегулирующая терапия применялась и при других заболеваниях у детей. Так Ольга Павловна Максимова под руководством профессора Б.И. Кузника с успехом применяла тималин при перитоните у детей [2], а Татьяна Михайловна Вишнякова – при вторичном инфекционном эндокардите. У детей, страдающих инфекционным эндокардитом, было снижено содержание TNK клеток. Одновременно у таких больных отмечается

низкая концентрация общего IgG и подклассов: IgG1 и IgG2, тогда как уровень IgG4 - повышен. Стимулированный фагоцитоз у больных инфекционным эндокардитом снижен. Относительное и абсолютное число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при инфекционном эндокардите повышено. В процессе традиционной терапии с использованием тималина в большей степени, чем при традиционном лечении, нормализовалось состояние гуморального иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов. Относительное и абсолютное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при лечении тималином возвращалось к норме, что не отмечалось при традиционной терапии [1]. В научном обзоре, посвященном особенностям течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей профессор Б.И. Кузник совместно с новосибирским автором В.Г. Стуровым предложил, что на роль иммунокорректора у детей с COVID-19 может претендовать тималин, хорошо зарекомендовавший себя при пневмониях и различных инфекционных заболеваниях как у взрослых, так и у детей [8].

Лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения у детей, страдающих инфекционным эндокардитом, изучила Анна Борисовна Долина и защитила кандидатскую диссертацию под руководством Б.И. Кузника. У детей с минимальными клинико-лабораторными проявлениями эндокардита лейкоцитарный индекс интоксикации в 1,5 раза превышал показатели здоровых детей, что отражало остроту воспаления в организме и свидетельствовало о наличии эндогенной интоксикации. Число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов у детей, страдающих инфекционным эндокардитом, резко увеличено, что свидетельствует о нарушениях клеточного иммунитета и повышении адгезивной способности кровяных пластинок. У детей при инфекционном эндокардите в капиллярной крови резко повышено количество агрегатов, образуемых лейкоцитами с эритроцитами и эритроцитами с тромбоцитами [6].

Также профессором Б.И. Кузником с соавторами предложен неинвазивный метод для определения биологического возраста здоровых и больных людей, основанный на исследовании состояния системы гемостаза и сосудистой стенки. С этой целью введен коэффициент SKF, отражающий скорость Броуновского движения эритроцитов в замкнутом отрезке сосуда. Показано, что чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее изменяется коэффициент SKF. Особенно выражено повышается SKF при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, а также при сахарном диабете. Приведены доказательства, что SKF зависит от вязкости плазмы и крови, в значительной мере определяемой состоянием системы гемостаза [14].

Особенности микроциркуляторной гемодинамики при болевом синдроме у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта совместно с профессором Б.И. Кузником выявили Ольга Георгиевна Максимова и Юрий Николаевич Смоляков. Оценен болевой синдром полицевой шкале (FPS-R, The Faces Pain Scale-Revised). В день поступления и перед выпиской осуществлялось исследование гемодинамических функций. Использовался метод динамического рассеяния света лазера от эритроцитов. Сигнал интегрировался в виде трех гемодинамических индексов (HI – Hemodynamic Indexes). Низкочастотный индекс (HI1) соответствует медленному межслоевому взаимодействию, высокочастотный (HI3) – характеризует быстрые процессы сдвига слоев, средний (HI2) характеризует прекапиллярный и капиллярный кровотоки. Для оценки тенденций перераспределения

кровотока между быстрыми и медленными процессами введен показатель отношения $HI1/HI3$. Результаты. При измерении на передней брюшной стенке в месте проекции боли отмечается значительное изменение гемодинамики вне зависимости от интенсивности боли и общего анализа крови, что может быть объяснено спазмом сосудов, замедлением скорости кровотока, пристеночной адгезией и слайджированием. Обнаружены значимые взаимосвязи гемодинамического отношения ($HI1/HI3$) с индексом боли и показателями крови: тромбоцитами, базофилами, эозинофилами. В проекции боли гемодинамические распределения резко меняется и полученные HI индексы не проявляют связей с исследованными показателями общего анализа крови и индексом боли [9].

В заключении стоит отметить, что это лишь малая доля научных трудов великого ученого, посвященных детским болезням. Многочисленные ученики, маленькие пациенты, теперь уже повзрослевшие, а также их родители с благодарностью вспоминают замечательного доктора и учителя.

Литература:

1. Влияние тималина на состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у детей с вторичным инфекционным эндокардитом / Б. И. Кузник, В. Я. Розенберг, Т. М. Вишнякова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 381-386.
2. Влияние тималина на течение гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости у детей / О. П. Максимова, Г. Б. Будажабон, Б. И. Кузник [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1987. – Т. 138, № 3. – С. 111-112.
3. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков : Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика / Б. И. Кузник, В. Г. Стуров, Н. Ю. Левшин [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2018. – 524 с. – ISBN 978-5-02-038708-9.
4. Здоровый ребенок : учебное пособие / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова, Л. Б. Маюн [и др.]. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Закрытое акционерное общество "Издательское предприятие "Вузовская книга", 2008. – 260 с. – ISBN 978-5-9502-0362-6.
5. Кузник Б. И. Клиническая гематология детского возраста / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова ; Читинская государственная медицинская академия. – Москва : "Вузовская книга", 2010. – 496 с. – ISBN 978-5-9502-0413-5.
6. Кузник Б. И. Лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения у детей, страдающих инфекционным эндокардитом / Б. И. Кузник, А. Б. Долина, Т. М. Вишнякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 3(35). – С. 31-38.
7. Кузник Б. И. Общая гематология. Гематология детского возраста : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей-педиатров / Б. И. Кузник. – Ростов-на-Дону : Издательство Феникс, 2007. – 573 с. – ISBN 978-5-222-12325-6.
8. Кузник Б. И. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей / Б. И. Кузник, В. Г. Стуров // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 199-208. – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-6-199-208.

9. Особенности микроциркуляторной гемодинамики при болевом синдроме у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Ю. Н. Смоляков, О. Г. Максимова, А. О. Иванова [и др.] // Микроциркуляция и гемореология : Тезисы докладов XII международной конференции, Ярославль, 01–02 июня 2019 года. – Ярославль: Издательство "Канцлер", 2019. – С. 20.
10. Щербак В.А. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей / В. А. Щербак, Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59-66.
11. Щербак В.А. Влияние вилона и вентрамина на динамику цитокинов у детей с хроническим гастродуоденитом / В. А. Щербак, Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 66-68.
12. Щербак В.А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом / В. А. Щербак, Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 342-344.
13. Shcherbak V. A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis / V. A. Shcherbak, B. I. Kuznik, Y. A. Vitkovsky // Clinical and Investigative Medicine. – 2004. – Vol. 27, No. 4. – P. 25C.
14. SKF как показатель биологического возраста системы гемостаза и сосудов у детей и взрослых в условиях нормы и патологии / Б. И. Кузник, И. А. Файн, А. В. Каминский [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – Т. 57, № 2. – С. 56-59.
15. Vitkovsky Yu. A. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion / Yu. A. Vitkovsky, B. I. Kuznik, A. V. Solpov // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – No. S. – P. 2711.

УДК 616-092.19

Юрчук К.С.

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОМ ТРОМБОТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Россия входит в число государств с естественной убылью населения, данная негативная динамика вызвана комплексом причин, одной из которых является высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе от инфаркта миокарда. Несмотря на высокие достижения в области интервенционной терапии (стентирование, шунтирование сосудов) пациенты с распространенным ИМ подвергаются более высокому риску инвалидизации и смертности. При этом происходит развитие системного воспалительного ответа (СВО) различной степени тяжести, который в большинстве случаев не имеет связи с инфекцией. Ключевая роль в развитии вторичного системного повреждения и формировании порочного патогенетического круга при СВО отводится появлению в кровотоке флоготенных факторов (цитокины, протеиназы, активные формы кислорода

(АФК) и др.), основными продуцентами которых являются клетки врожденного звена иммунитета (моноциты, макрофаги, натуральные киллеры)

Ключевые слова: острый коронарный синдром, субпопуляции моноцитов, натуральные киллеры, промежуточные моноциты, классические моноциты.

Yurchuk K.S.

THE ROLE OF THE INNATE LINK OF IMMUNITY IN ACUTE THROMBOTIC STATUS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. According to the World Health Organization (WHO), Russia is among the countries with a natural population decline, this negative dynamic is caused by a complex of reasons, one of which is high mortality from diseases of the cardiovascular system, including myocardial infarction (MI). Despite the high achievements in the field of interventional therapy (stenting, vascular bypass surgery), patients with advanced MI are at higher risk of disability and mortality. At the same time, a systemic inflammatory response (SIR) of varying severity develops, which has no connection with infection in most cases. A key role in the development of secondary systemic damage and the formation of a vicious pathogenetic circle in SIR is assigned to the appearance in the bloodstream of inflammation factors (cytokines, proteinases, reactive oxygen species (ROS), etc.), the main producers are cells of the innate link of immunity (monocytes, macrophages, natural killers)

Key words: acute coronary syndrome, subpopulations of monocytes, natural killers, intermediate monocytes, classical monocytes.

Всемирная организация здравоохранения ведет учет государств с естественной убылью населения, в число которых входит Российская Федерация. Данная негативная динамика вызвана комплексом причин, одной из которых является высокая смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным Росстата на 2020 год среди причин смертности заболевания сердечно-сосудистой системы занимают 47%, основу данной доли смертей составляет ишемическая болезнь сердца, на которую приходится каждая 4 смерть в общей статистике. В большинстве случаев в основе летальности лежит закупорка сосуда тромбом, эмболом, что может привести к развитию такого жизнеугрожающего состояния, как инфаркт миокарда (ИМ) и осложниться развитием сердечной недостаточности. Несмотря на высокие достижения в области интервенционной терапии (стентирование, шунтирование сосудов) пациенты с распространенным ИМ подвергаются более высокому риску инвалидизации и смертности [1]. При этом происходит развитие системного воспалительного ответа (СВО) различной степени тяжести, который в большинстве случаев не имеет связи с инфекцией. Ключевая роль в развитии вторичного системного повреждения и формировании порочного патогенетического круга при СВО отводится появлению в кровотоке флогогенных факторов (цитокины, протеиназы, активные формы кислорода (АФК) и др.), основными продуцентами которых являются клетки врожденного звена иммунитета (моноциты, макрофаги, натуральные киллеры) [2].

Моноциты – клетки врожденного иммунитета, входящие в состав мононуклеарно-фагоцитарной системы, включающей также макрофаги, дендритные клетки и их костномозговые клетки-предшественники. В зависимости от экспрессии высокоаффинного рецептора к LPS (CD14) и низкоаффинного рецептора к IgG (CD16) принято выделять три субпопуляции моноцитов: классические CD14+CD16-, переходные CD14+CD16+ и неклассические CD14+dimCD16+ [20]. Субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии молекул, опосредующих распознавание, фагоцитоз и представление антигенов, что обуславливает их функциональные особенности [3]. В крови здоровых людей субпопуляция классических моноцитов является основной. Однако при многих системных воспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, атеросклероз, болезнь Кавасаки, бактериальном сепсисе, СПИД и др.), происходит повышение содержания моноцитов CD14+CD16+ [8].

Моноциты классические CD14+CD16- обладают высоким фагоцитозом и цитотоксичностью, синтезом провоспалительных цитокинов, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, не пролиферируют, накапливаются в циркуляции и воспалительных очагах при инфекциях, поэтому, кроме мощной антимикробной защиты, обеспечивают и антиопухолевую защиту, тогда как неклассические субпопуляции моноцитов CD14+dimCD16+ усиливают процессы регенерации и репарации поврежденных тканей, синтез противовоспалительных цитокинов, факторов роста [4-5]. Участие данной субпопуляции моноцитов было изучено M. Nahrendorf et al., где авторы рассматривают реакцию моноцитарных субпопуляций при инфарктах как двухфазную. Причем в первые сутки после инфаркта миокарда в рану приходят провоспалительные моноциты, чтобы обеспечить утилизацию поврежденной ткани, а затем транспортируются моноциты CD16+dimCD14+, обуславливающие разрешение воспаления и восстановление поврежденных тканей [6-7]. В очередном сообщении, посвященном роли субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях, в различные сроки периоперационного периода коронарного шунтирования оказалось, что к 1-м суткам после экстренной операции по стентированию коронарного сосуда менялся субпопуляционный состав моноцитов за счет снижения относительного содержания классических CD14+CD16- и увеличения промежуточных CD14+CD16+-моноцитов, причем выявлялась прямая корреляционная связь между содержанием в крови моноцитов CD14+CD16- и CD14+CD16+ и баллами по шкале SOFA, что авторы склонны считать участием этих субпопуляций моноцитов в реализации раннего восстановительного периода. В рамках другого исследования было отмечено, что содержание классических моноцитов CD14+CD16- не изменилось после инсульта, промежуточные моноциты CD14+CD16+ возрастали, неклассические CD14dim+CD16+ падали. При неблагоприятном исходе, высокой смертности, раннем клиническом ухудшении нарастали классические моноциты, промежуточные снижались при повышении смертности, тогда как неклассические уменьшались при неблагоприятном исходе и увеличении зоны инфаркта миокарда. Авторы считают, что анализ субпопуляций моноцитов может оказаться весьма ценным после перенесения инсульта. В другом сообщении указывается важнейшая роль промежуточных моноцитов у пациентов с повышением зубца ST при инфаркте миокарда, когда их содержание повышалось в ранние стадии и четко коррелировало с возрастанием

тропонина, плазменными цитокинами, улучшением функции левого желудочка [5,9].

Помимо моноцитов, в работе врожденного звена иммунитета принимают и такие клетки, как НК и ТНК. НКТ-клетки обеспечивают быструю помощь в индукции цитотоксического клеточно-опосредованного ответа с помощью секреции IFN- γ , который, во-первых, вызывает активацию неспецифической цитотоксичности других клеток врожденного иммунитета - НК-клеток и макрофагов [10]. Циркулирующие зрелые НК-клетки имеют фенотип CD3-CD 56+CD16+CD2dim и отличаются от Т-клеток отсутствием Т-клеточного рецептора и CD3. НК-клетки обладают двумя основными функциями. Первая

– это лизис опухолевых и инфицированных вирусами клеток. Вторая – регуляция врожденного и адаптивного иммунных ответов за счет секреции цитокинов (IFN - гамма., TNF. и ИЛ-10), ростовых факторов (GM-CSF, G-CS и ИЛ-3) и хемокинов (CCL3, CCL4, CCL 5, XCL 1 и CXCL8). Существует большое расхождение в научных данных, касающихся количества НК-клеток периферической крови при ОКС. Некоторые авторы продемонстрировали снижение количества НК-клеток периферической крови, в то время как другие продемонстрировали повышенное количество НК-клеток у пациентов с ОКС по сравнению со здоровыми контрольными группами. В рамках исследований 2021-2023 было установлено, что количество апоптотических НК-клеток в крови пациентов в раннем восстановительном периоде после острого тромботического состояния выше, чем в контрольной группе, а НК-клетки пациентов со стабильной стенокардией были более чувствительны к окисленным липидам *ex vivo*, особенно к 7-гидроксихолестеролу (7 β OH). Таким образом, существует два правдоподобных объяснения апоптоза НК-клеток, первое из которых - окислительный стресс в рамках развития ИМ, а вторым является усиление апоптоза как следствие активации НК-клеток [11-12].

Роль клеток врожденного звена иммунитета в развитии острого коронарного синдрома как прогностических факторов его развития в практической медицине не нашла отражения. Поэтому, изучение особенностей экспрессии маркеров этих клеток, имеет интерес не только для более глубокого понимания механизмов развития и прогрессирования осложнений коронарного синдрома, но и поможет предотвратить развитие осложнений или, по крайней мере, обозначить начало превентивной терапии.

Литература

1. Daniela F., Expansion of CD10neg neutrophils and CD14+HLA-DRneg/low monocytes driving 3 proinflammatory responses in patients with acute myocardial infarction/ Jonas N., Julian Möller.// 1Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany -March of 2021 -p. 2-5.
2. Матвеева В.Г., Динамика CD14+CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования/ Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Чернова М.Н. - Медицинская иммунология. - 2012, Т. 14, № 4-5, стр. 391-398
3. Ziegler-Heitbrock L., Hofer T.P. Toward a refined definition of monocyte subsets/ Front Immunol., - 2013, no. 4, p. 23.

4. Кухарчик Г.А., Соотношение субпопуляций моноцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа./ Гайковая Л.Б., Сорокин Л.А., Ермаков А.И., Лебедева О.К. - Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2017;(7):37–41
5. Земсков В.М., Анализ субпопуляций моноцитов при сердечно-сосудистой, ожоговой и иной патологии (классификация 2010г.)/Ревитшвили А.Ш., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Куликова А.Н. - Медицинский совет - 2023; 17(4), стр 154-163.
6. Nahrendorf M., The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions./ Swirski F.K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J.L. et al. - J Exp Med. 2007;204(12):3037–3047.
7. Nahrendorf M., Monocytes protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction./ Pittet M.J., Swirski F.K. - Circulation. - 2010;121(22): 2437–2445.
8. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation // J. of Leukocyte Biology. – 2007. – Vol. 81. – Issue: 3. – P. 584-592.
9. Tapp L.D., The CD14++CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction./ , Shantsila E., Wrigley B.J., Pamukcu B., Lip G.Y. - J Thromb Haemost. 2012;10(7):1231–1241.
10. Кожанова С.В., Субпопуляции специализированных лимфоцитов, НКТ-клеток и гамма-Т-лимфоцитов/ Шортанбаев А.А., Бижигитова Б.Б.- Вестник КазНМУ, №1-2012, стр 363-366.
11. Абакушина Е.В., Метод проточной цитометрии для оценки НК-клеток и их активности/ Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(11): 37–44
12. Marco K., The Role of Natural Killer (NK) Cells in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Review/ Tina T., Josip A., Josco B. - Biomolecules 2020, 10, 1514/ doi:10.3390/biom10111514

ОГЛАВЛЕНИЕ

Andreeva E.V. THE ROLE OF SOME PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN TO ROTAVIRUS INFECTION Chita State Medical Academy, Chita, Russia	5
Атоян С.С., Дюрягина А.О., Самолук В.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ, КАК КЛЮЧ РАСКРЫТИЯ ПАТОГЕНЕЗА ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	8
Бабинский В.В., Терешков П.П., Решетникова С.С., Жигжитова Е.Б., Мигунова В.М., Куфорова В.В. Цыбиков Н.Н. УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА LAG-3 У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	14
Бабкин А.А., Карнаева Е.В., Лыгденова А.А., Цыгмитова Ц.С. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	17
Бабыкина С.Е., Зейналова Т.А., Зондуева В.Б., Будников А.А., Гончарова Д.С. АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА КАК ПОСЛЕДСТВИЕ COVID-19 ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	21
Бакшеева Е.Г., Цыбиков Н.Н. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМАХ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	26
Балданова А.В., Безбородова А.А., Овсянкина Д.А. РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия г.Чита, Россия	29
Балышева А.С., Мельченко Н.И., Стуров В.Г. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В РАМКАХ СИНДРОМА ПОСТКОВИДНОГО МИКРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ Институт медицины и психологии В.Зельмана ФАГОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» МинОбрНауки РФ	34
Батоцыренова Ю.Д., Мижитова Д.Б., Полканова О.И., Логунов Н.А. ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	44
Бородин П.Е. 1, Бородин Е.А. 1, Перельман Ю. М2 ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ВОСПАЛЕНИЕ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ COVID-19 1- ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск, Российская федерация 2 - ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Российская федерация	48

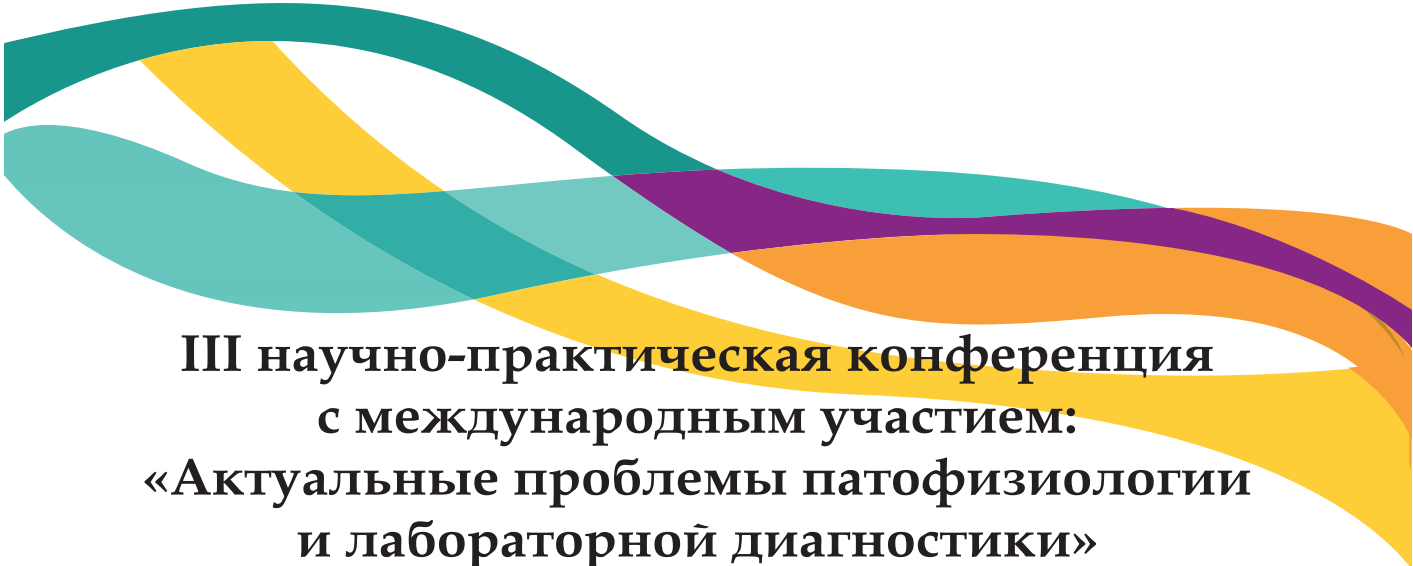
<p>Бурая В.Ю., Чагина Е.А. БОЛЬ КАК ИНДИКАТОР ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ, МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия</p>	53
<p>Власова А.Н., Витковский Ю.А., Фефелова Е.В. ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	57
<p>Власова А.Н., Губина А.А., Попов А.М., Ма-Ван-дэ А.Ю. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	60
<p>Власова Д.Н., Коваленко Ю.Р., Серкин Д.М., Серебрякова О.В., Просяник В.И., Гринь Н.О., Ситникова Е.В. ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	64
<p>Волгина Е.В., Кушнарченко Н.Н. ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АДИПОКИНОВ, УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПОМ ОЖИРЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ЛИРАГЛУТИДА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	68
<p>Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Чернышов Н.А., Есимова И.Е., Хасанова Р.Р. АНАЛИЗ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ЖИДКОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия</p>	72
<p>Галашина Е.А. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ, СОПРОВОЖДАЮЩИМСЯ ОСТЕОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ (ОБЗОР) НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия</p>	77
<p>Гольгина Д.В., Куликова К.А. Н-ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЙ АНАЛИЗ МОЧИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО СКРИНИНГА И МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ПРИ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	82
<p>Гончарова А. В., Рузиева В.П., Леженкин И.В., Милюхина Д. А. Научный руководитель: Ширшов Ю. А. АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.</p>	87
<p>Гурулёва Е.О., Содномова С.Б., Жамбалова С.Б., Митюков В.А., Байке Е.Е. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	91

<p>Деева В.А., Сверкунова Я.А. ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	95
<p>Долгова И.И., Балдаков Б.Э., Муйиддинов Ё.Т., Каюкова Е.В. РОЛЬ ГЕНА КИТ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	99
<p>Дьячкова В. С., Третьякова П. А., Трушина Н. П., Шишмарёва Ю. А. Научный руководитель: Ширшов Ю. А. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия</p>	103
<p>Ефимова В. Е., Жалмаева Р.А. ПАТОГЕНЕЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	107
<p>Жигула З.М., Ларева Н.В., Жилина А.А. НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия</p>	111
<p>Иванова Е.Г. ФАКТОР ВРЕМЕНИ, КАК ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	115
<p>Иванова В.Н., Бондарь Т. П., Мальцев А.Н., Савельева Д.А. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АРТРОЗОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия</p>	119
<p>Иванова Я. В., Чернобай В. С. ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ УРОВНЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия</p>	124
<p>Изместьев С.В., Маниковская Т.М., Горбань А.И., Филиппова К.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	129
<p>Казанский А.А., Иванова О.О., Жарких А.В, Изместьев С.В. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	133
<p>Клейманова А.А., Лимонова В.Д., Тугаринова Д.А. Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Просяник В.И. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA-ДИАБЕТА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	138

<p>Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Золотов А.Н., Кононов А.В. VECLIN-1 – МАРКЕР АУТОФАГИИ КАРДИОМИОЦИТОВ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА СЕРДЦА Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия</p>	142
<p>Колесникова А.С., Ларева Н.В. ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия</p>	147
<p>Кушнаренко Н.Н., Чупрова А.А. АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА: ОБЗОР ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия. Чита, Россия</p>	152
<p>Ларёва Н.В., Барабашова Е.Е., Батракова В.В, Жапова А.Г-Д. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	155
<p>Лобова Т.Г. Виткина Т.И. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ IL-1β, IL-6, IL-18 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения</p>	160
<p>Лязгиян К.С., Андриевская И.А. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНОВ CD14 И HLA-DR В МОНОЦИТАХ КРОВИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск, Россия</p>	163
<p>Марковский А.В. ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	166
<p>Мельченко Н.И. Стуров В.Г. ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ПОЗДНЕМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 Институт медицины и психологии В.Зельмана ФАГОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» МинОбрНауки РФ</p>	171
<p>Мирошников А. Ю., Пасынков Е. Е., Рамазанова К. И. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ САРКОИДОЗА ЛЁГКИХ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	180
<p>Михалев С.В., Харин С. В., Коннов В.А., Бурдиенко Т.О., Степанова М.О., Гайдукова Т.В. ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ И ИХ СУБПОПУЛЯЦИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19 ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия</p>	185

Мишин А.К., Фефелова Е.В. РОЛЬ Т-Фолликулярных и Т-регуляторных лимфоцитов в индукции ревматоидного артрита ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	189
Наконечников Е.Д., Буравлева В.О., Гредюшко Т.Е., Мироманова Н.А., Измestьев С.В. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	193
Недид С.Н., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Влияние облепихового масла и дигидрокверцетина на воспалительную реакцию при экспериментальном диверсионном колите у крыс ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия, Благовещенск	199
Нохорова М.А., Аммосова А.М., Борисова Н.В. Показатели состояния здоровья детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Якутии ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия	204
Опарина А.Г., Долина А.Б., Богомоллова И.К. Патофизиологический взгляд на развитие миокардиальной дисфункции у детей при новой коронавирусной инфекции ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	207
Пирогов А.Б., Приходько А.Г. Роль фагоцитов и IL-8 в формировании реакции дыхательных путей на бронхопровокацию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск; Россия	211
Петренко М.А., Нагиева Л.А., Бородин Е.А. COVID-19, окислительный стресс и воспаление у больных катарактой ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Российская Федерация	213
Петрова Е.Э., Хубракова Л.В., Иванова С.С. Современное представление об этиологии и патогенезе внебольничной пневмонии (обзор) ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	217
Преображенский Н.Д., Кобзарь Н.Е., Михайлов В.П., Порсева В.В. Отек легких и перспективы патогенетической терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия	222
Прохоров А.С., Сахаров А.В., Голыгина С.Е. Патогенетическая роль некоторых хемокинов и их показатели при манифестации параноидной шизофрении ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	226
Пучиньян Д.М., Садчиков Д.Д., Шахмартова С.Г. Ожидаемые информационные потребности хирурга от скрининговой коагулограммы и реальность Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия	229

Рожковская В.С., Цыренова А.В., Рютин А.В., Попова Н.Г. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	234
Садовничая В.А., Соловьева А.А., Лавров Д.А., Измestьев С.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	239
Сараева А.А., Сараева А.А., Пикалова Е.Н., Измestьев С.В. ИНФАРКТ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	244
Саклакова О.А., Максименя М.В., Терешков П.П., Фeфелова Е.В. РОЛЬ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ НЕЙТРОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	247
Сормолотова И.Н., Бучневич Ю.А., Ларионова А.О., Сухих А.Д., Коростелева Е.Ю. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IL-17A ПРИ ПСОРИАЗЕ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	252
Тулякова М.Ю., Воронова А.К., Саргас М.Д., Маниковская Т.М., Сердцев М.И. РОЛЬ Т-Фолликулярных и Т-регуляторных лимфоцитов в патогенезе хронического полипозного риносинусита ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	256
Турсунов Ж.Р. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ДЕЙОДИНАЗ Республика Узбекистан, г.Ташкент	261
Храмова Д.А., Морозова О.Л. АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия	264
Цыбенова Б.Д., Максарова Я.Б., Филатова С.А., Чистякова М.В. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	269
Шатилина А.Ю., Морозова О.Л. Новые биомаркеры таупатий: НАУЧНЫЙ обзор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия	273
Щербак В.А. РОЛЬ ПРОФЕССОРА Б.И. КУЗНИКА В РАЗВИТИИ УЧЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	278
Юрчук К.С. РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОМ ТРОМБОТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия	283



III научно-практическая конференция
с международным участием:
«Актуальные проблемы патофизиологии
и лабораторной диагностики»

СПОНСОРЫ

LabTech

