

## Генетика синтропии «атопический марш»

Е.Ю. Брагина<sup>1</sup>, М.Б. Фрейдin<sup>1</sup>, В.П. Пузырёв<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского  
медицинского центра РАН  
634050, г. Томск, наб. реки Ушайки, 10*

<sup>2</sup> *Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

### Резюме

Исследования феномена сочетания одновременно нескольких болезней у отдельного индивидуума, актуализированные во второй половине XIX в., спустя 150 лет активно анализируются с использованием генетических подходов. В статье представлен обзор результатов таких исследований в отношении аллергических заболеваний, в частности особого их варианта, так называемого «атопического марша», последовательного развития экземы, аллергического ринита и астмы (синтропия «атопический марш»). Обобщены результаты генетических и эпидемиологических исследований, проведен анализ работ поиска полногеномных ассоциаций, рассмотрена роль мутаций в гене филаггрина (*FLG*) в развитии данной синтропии.

**Ключевые слова:** синтропия, коморбидность, «атопический марш», гены синтропий (коморбидности).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.

**Автор для переписки:** Брагина Е.Ю., e-mail: elena.bragina72@gmail.com

**Для цитирования:** Брагина Е.Ю., Фрейдin М.Б., Пузырёв В.П. Генетика синтропии «атопический марш». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 4–17. doi: 10.15372/SSMJ20200501

## Genetics of «atopic march» syntropy

E.Yu. Bragina<sup>1</sup>, M.B. Freidin<sup>1</sup>, V.P. Puzyrev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC of RAS  
634050, Tomsk, Ushaika river embankment, 10*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moskovsky path., 2*

### Abstract

The study of the phenomenon of a combination of several diseases at the same time in an individual, actualized in the second half of the 19th century, is being actively analyzed 150 years later using genetic approaches. We present an overview of the results of such studies in relation to allergic diseases, in particular, a special variant, the so-called «atopic march», the sequential development of eczema, allergic rhinitis and asthma («atopic march» syntropy). The data of genetic and epidemiological studies were summarized, the analysis of genome-wide associative studies was carried out, and the role of mutations in the filaggrin gene (*FLG*) in the development of the «atopic march» syntropy was considered.

**Key words:** syntropy, comorbidity, «atopic march», syntropic genes (genes of comorbidity).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The work was carried out as part of the implementation of the State task of the Ministry of Science and Higher Education # 075-00603-19-00.

**Correspondence author:** Bragina E.Yu., e-mail: elena.bragina72@gmail.com

**Citation:** Bragina E.Yu., Freidin M.B., Puzyrev V.P. Genetics of «atopic march» syntropy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 4–17. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200501

## Введение

Аллергические заболевания приобрели глобальный масштаб благодаря высокой распространенности и росту числа тяжелых случаев. По данным Европейской академии аллергии и клинической иммунологии, этими болезнями в мире страдают порядка 150 млн человек, при этом каждый из 10 млн пациентов имеют в анамнезе более одного заболевания, что свидетельствует о феномене сочетания аллергических болезней одновременно у отдельных лиц. Этот феномен известен для многих хронических болезней человека и чаще, особенно в клинических работах, обозначается термином «коморбидность», предложенным в 1970 г. американским врачом и специалистом в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном [1].

Однако за полвека до этого предложения немецкие педиатры М. Пфаундлер и Л. Зехт [2] обозначали «взаимную склонность», «притяжение», сочетания болезней у пациентов термином «синтропия». По мнению авторов, такие конгломераты болезней могут быть обусловлены не только условиями жизни, но и «внутренними особенностями реактивности организма», которые они связали с очень популярной в те времена концепцией о «диатезах», особых состояниях организма, передающихся по наследству и характеризующихся склонностью к развитию определенных групп заболеваний. Современное определение «синтропии» подчеркивает, что феномен сочетания двух и более патологических состояний у индивидуума и его ближайших родственников является не случайным и имеет эволюционно-генетическую основу [3].

Сопоставляя эти два термина, которые отчасти могут считаться синонимами, заметим, что термин «коморбидность» особенно часто употребляется на первых этапах исследования сочетаний болезней, в период описания и изучения ландшафтов патологических состояний, накопления доказательной базы (дескриптивное значение термина). В то же время понятие синтропии претендует на раскрытие механизмов сочетания (сущностная ценность термина), ориентирует на понимание фундаментальной основы феномена. Следует упомянуть об использовании термина «синтропия» в других предметных областях, кроме медицины, таких как биофизика и теория информации [4].

Синтропный аспект в исследованиях «атопического марша» как варианта феномена сочетания аллергических заболеваний представлен в настоящем обзоре.

**Фенотипические взаимосвязи аллергических болезней.** Аллергические заболевания представляют собой группу гетерогенных патологических состояний, развивающихся в результате сложного взаимодействия цитокинов (IL4, IL5, IL9, IL13), хемокинов (CCL5, CCL11, CCL24 и CCL26), факторов роста (EGFR, VEGF и TGF-β), медиаторов (гистамин, триптаза и гепарин), функционирования резидентных клеток, эпителиального барьера и других участников врожденного и адаптивного иммунитета [5]. Воздействие средовых факторов и состав микробиотического сообщества органов-мишеней у человека также играют важное значение в развитии аллергий [6], однако определяющим является наличие генетической предрасположенности к атопии (от греч. *ἀτομία* – неуместный, неклассифицируемый, несоответствующий) или IgE-зависимому механизму аллергической реакции [7].

Для многих аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит (поллиноз), атопический дерматит (экзема), пищевую аллергию, крапивницу и других, характерна коморбидность (синтропия). В клинической практике выделяют особую форму синтропии – «атопический марш», акцентируя внимание на последовательном развитии заболеваний, обусловленных выработкой IgE-антител в ответ на аллергены окружающей среды, начало которых наступает преимущественно в детском возрасте [8, 9]. Первым клиническим проявлением «атопического марша» у подавляющего числа пациентов (86 %) является экзема (атопический дерматит). Приблизительно у 20–30 % детей с экземой в последующие годы наблюдается проявление других аллергий [10]. Среди всех детей с несколькими аллергическими проявлениями наибольшую группу составляют дети с экземой и астмой (38,3 %), в то же время развитие всех трех состояний, включая экзему, астму и аллергический ринит, не распространено и встречается только у 2,5 % пациентов с аллергиями [11]. Сопутствующая клиническая манифестация аллергопатологий в значительной степени осложняет терапевтический контроль, повышает потребность в глюкокортикостероидах [12], поэтому для достижения оптимальной эффективности необходима комбинированная терапия в соответствии с тяжестью каждого из коморбидных заболеваний [13].

В последние годы концепции «атопического марша» уделяется большое внимание, и, судя по имеющимся данным, в развитии сопутствующих аллергических болезней немаловажная роль принадлежит генетическим факторам, так называемым

**Таблица 1.** Близнецовые исследования ассоциаций синтропных аллергических заболеваний на примере астмы в сочетании с атопическим дерматитом [16]**Table 1.** The twin studies of associations of syntropic allergic diseases by the example co-occurrence of asthma with atopic dermatitis [16]

Страна	Возраст, лет	n	Фенотипическая корреляция	Коэффициент наследуемости, %	Ссылка
Швеция	7–9	1339	0,30	85	[17]
Дания	12–41	11 231	0,40	81	[18]
Нидерланды	5	8633	0,55	82	[19]

Примечание. n – количество пар близнецов, участвующих в исследовании.

мым синтропным генам [14], способствующим прогрессии или тяжелому течению аллергических заболеваний [15].

В контексте близнецовых исследований представляется очевидным значительный генетический вклад в развитие синтропии атопических заболеваний на примере манифестации атопического дерматита у пациентов с бронхиальной астмой (табл. 1). В частности, среди шведских близнецов подавляющая доля (85 %) фенотипической корреляции атопического дерматита и астмы обусловлена генетическими факторами [17]. В другой работе, охватывающей 11515 пар близнецов в Дании в возрасте 12–41 года, наследуемость коморбидности аллергических болезней составляет 81 %. Кроме того, в работе отмечено, что риск развития какого-либо атопического заболевания значительно повышен у индивида, если его брат или сестра страдали от той или другой аллергической болезни. Выявленные эффекты более выражены у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, что указывает на генетическую связь астмы и атопического дерматита [18]. Существенный вклад генетических факторов (82 %) в фенотипическую корреляцию атопического дерматита и астмы также установлен в исследовании 8633 пар близнецов, включенных в Нидерландский регистр [19]. Таким образом, выполненные близнецовые исследования ясно показали выраженную роль генетических факторов в формировании коморбидности астмы и экземы.

В настоящее время серьезно рассматриваются две основные гипотезы наблюдаемой фенотипической связи между атопическими заболеваниями. Одна из них заключается в том, что «атопический марш» представляет собой результат причинно-следственных связей между отдельными аллергиями, вторая предполагает наличие общих генетических факторов для совместно встречающихся у пациента атопических фенотипов, образующих синтропию. Однако обе гипотезы, по сути, предполагают плейотропное действие определенных генов.

**Генетическая основа синтропии аллергических болезней.** Как правило, гены, предрасполагающие к астме, влияют на развитие атопии в целом, участвуя в патогенезе разных аллергических заболеваний [20]. Среди них описаны преимущественно гены, участвующие в регуляции процессов иммунного ответа и воспаления, включая *TNF*, *IL13*, *IL4*, *IL4R*, *TGFB1*, *MS4A2*, *HLA-DQA1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *CD14*, *LTC4S*, *IL10*, *TLR2*, *CTLA4* [21]. Применение методов кластеризации к общим и специфическим генам аллергопатологий, агрегированных в базе данных генетической эпидемиологии человека (<http://www.hugenavigator.net>), выявило подразделение на две группы болезней, одна из которых включает высокий уровень IgE, бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит и поллиноз, вторая – крапивницу, пищевую и лекарственную аллергии. Первая группа в свою очередь распадается на два подкластера: в один входят сезонные аллергические болезни – аллергический ринит и поллиноз, в другой – астма, атопический дерматит и высокий уровень IgE. Утверждается, что кластеризация аллергических заболеваний на основе генетических данных совпадает с имеющимися представлениями об их этиологии и патогенезе [21].

Генетическая общность аллергических болезней поддерживается данными, полученными с помощью разнообразных подходов, включая полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), имеющий несомненное значение для исследования генетических причин многофакторных заболеваний. Каталог GWAS на сегодня (дата обращения к данным NHGRI-EBI GWAS: 07.08.2020) содержит 90 опубликованных работ, посвященных астме и другим аллергическим заболеваниям [22]. Несмотря на то что первые GWAS дали скромные результаты о локусах, способствующих синергизму атопических заболеваний, в дальнейшем появление общедоступных источников больших данных биобанков, консорциумов, изменение подходов значительно увеличили вы-

Таблица 2. Синтропные гены аллергических заболеваний, выявленные в полногеномных ассоциативных исследованиях

Table 2. Syntropic genes of allergic diseases identified by genome-wide association studies

Ассоциированные гены	Ссылка
<b>IL13, HLA-DRB1, HLA-DQB1</b>	[23]
<b>C11orf30/LRRC32</b>	[24]
<b>HLA-DQB1, TLR1, WDR36, IL1RL1, LRRC32 GSDMA, TSLP, IL33, ZBTB10, SMAD3, CLEC16A</b>	[25]
<b>FLG, IL4/KIF3A, AP5B1/OVOL1, C11orf30/LRRC32, IKZF3, EFHC1, TMTC2/SLC6A15</b>	[26]
<b>TNFRSF14/FAM213B, RERE, RUNX3, SFPQ/ZMYM4, C1orf54/MRPS21, FLG, RPTN/HRNR, RORC, IL6R, NDUFS2/FCER1G, CD247, TNFSF18/TNFSF4, FASLG/TNFSF18, ITPKB, LINC00299, LOC339807, IL18R1, IL1RL2/IL18R1, BCL2L11/ANAPC1, IL1B, KYNU/ARHGAP1, PLCL1, CCL20/DAW1, INPP5D, D2HGDH, GLB1, LINC00870/RYPB, FAM172BP/TRMT10C, SLC15A2, RASA2, LPP, BCL6/LPP-AS2, FBXO45/CEP19, STX18-/MSX1, TLR1, MANBA, ADAD1, IL2/IL21, FAM105A, IL7R, DAB2/PTGER4, WDR36/CAMK4, SLC25A46/TSLP, TNFAIP8, IL13, C5orf56, RAD50, NDFIPI, DIAPH1, MIR3142/MIR146A, LMAN2/RGS14, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-B, HLA-B/MICA, ITPR3, HLA-J, NCR3/AIF1, HLA-DPA, BACH2, ATG5, PTPRK, TNFAIP3, ARID1B, RNASET2/MIR3939, ABCB5, ITGB8, JAZF1, C7orf72/IKZF1, GSAP, MIR5708/ZBTB10, MYC, RANBP6/IL33, JAK2, PHF19/TRAFF1, C9orf114/LRRC8A, IL2RA, GATA3/SFTA1P, ZNF365, C10orf9/ACTR1A, AP5B1/OVOL1, WNT11/LRRC32, SESN3/FAM76B, LAYN/SIK2, DDX/CXCR5, KIRREL3-AS3/ETS1, HDAC7, AQP2, STAT6, SUOX/IKZF4, ATXN2, SPPL3/HNF1A-AS1, C12orf65/CDK2AP1, FOXO1, PIBF1/KLF5, PSMA6, FOXA1/TTC6, RAD51B, JDP2/BATF, RCOR1/TRAFF3, RTF1/ITPKA, RORA, SMAD3, IQGAP1, CLEC16A/RMI2, RMI2/LITAF, SMTNL2/ALOX15, GSDMB, CCR7/SMARCE1, PSMD3, STAT5B, MAP3K14/ARHGAP27, ZNF652, DYNAP/RAB27B, TNFRSF11A, SLC7A10/CEBPA, NFATC2, ZNF217, RTEL1, RUNX1, SIK1, TEF/TOB2</b>	[27]
<b>CD247, EVI5, RERE, IVL, C1orf68, RUNX3, LINC00299, D2HGDH, IL1R1, NRROS, FAM114A1, ADAD1, IL4, TSLP, C5orf56, IL13, CAPSL, SLC25A46, HLA-DQB, ITGB8, ZBTB10, GLDC, GATA3, HV745896, IL2RA, ALG9, C11orf30, GPR182, CDK2, RAD51B, SMAD3, CLEC16A, ERBB2, KRT24, SLC7A10, ZNF217, ARFRP1</b>	[28]
<b>TNFRSF14, RERE, TNFRSF8, RUNX3, FLG, IL6R, FCER1G, CD247, TNFSF4, PTPRC, LINC00299, PAPOLG, IL1RL1, BCL2L11, ANAPC1, IL1B, ARHGAP15, PLCL1, IKZF2, CCL20, D2HGDH, GLB1, RYPB, CD200R1L, SLC15A2, ZBTB38, LPP, NRROS, AK056081, TLR1, TLR10, NFKB1, IL2, FAM105B, IL7R, PTGER4, NUDT12, WDR36, TNFAIP8, IL13, VDACL1, NDFIPI, MIR146A, HIST1H2BD, HLA-DQB1, BACH2, PTPRK, AHI1, TNFAIP3, TIAM2, SDK1, ITGB8, JAZF1, GSAP, NOS3, TPD52, ZBTB10, MYC, PVT1, IL33, BNC2, TGFBR1, PSMD5, NEK6, ZDHHC12, ABO, IL2RA, GATA3, RASGEF1A, ZNF365, MFS13A, ASCL2, PRR5L, OVOL1, LRRC32, CEP57, FAM76B, SIK2, CXCR5, ETS1, STAT6, ATXN2, SH2B3, SPPL3, LRRC43, IL31, FOXO1, DLEU, LINC00393, UBAC2, RAD51B, RIN3, TRAF3, ITPKA, RORA, SMAD3, PPCDC, IQGAP1, CLEC16A, IL4R, NOD2, ALOX15, CCR7, ARHGAP27, ZNF652, SMAD7, SMAD4, POLI, TNFRSF11A, KLF2, SLC7A10, EYA2, NFATC2, ZNF217, TNFRSF6B, RUNX1, PMM1</b>	[29]

Примечание. Синтропные гены аллергических заболеваний, выявленные в нескольких исследованиях GWAS, выделены жирным шрифтом.

являемость общих генов атопии, а также улучшили наше представление о патобиологии аллергических болезней и их коморбидности (табл. 2).

Интерес к аспекту генетического базиса коморбидности астмы с заболеваниями аллергической и неаллергической этиологии возник еще в ходе первого GWAS крупнейшего международного консорциума GABRIEL, в состав которого вошли российские коллективы НИИ медицинской генетики и Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), Института биохимии и генетики (г. Уфа), Курского медицин-

ского университета (г. Курск). В результате этой работы установлено, что полиморфные варианты в гене белка 1B, содержащего домен DENN (differentially expressed in normal and neoplastic cells) (*DENND1B* (1q31)), оказывают выраженное влияние на индекс массы тела в зависимости от астматического статуса у детей [30]. Что касается аллергических состояний, установлено, что гены иммунного ответа, в частности, интерлейкина 13 (*IL13*) и главного комплекса гистосовместимости (*HLA*), контролируемые уровень IgE, также ассоциированы с развитием астмы [23], а полиморф-

ный вариант rs7927894 (11q13), локализованный в межгенном регионе *C11orf30 (EMSY)/LRRC32 (GARP)*, – с развитием экземы в контексте бронхиальной астмы и аллергического ринита [24]. До сих пор функциональная роль rs7927894 фактически не установлена, предполагается связь этого однонуклеотидного полиморфизма (SNP) с неспецифическим иммунным воспалением, локализованным в слизистой оболочке стенки толстой кишки, характерным для болезни Крона [31]. Кроме того, синергетическое взаимодействие rs7927894 [T] и мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка, при развитии атопического дерматита в нескольких независимых популяциях указывает на участие данного полиморфизма в общем функциональном пути, который определяет атопический коморбидный фенотип.

Вероятно, аналогично мутациям гена *FLG*, rs7927894 [T] может выступать фактором риска дисфункции кожного барьера, усиливая системное воздействие антигенных стимулов и IgE-опосредованную гиперчувствительность. Также полиморфизм rs7927894, видимо, влияет на функционирование близлежащих генов, например, *EMSY* (репрессора транскрипции, взаимодействующего BRCA2), который может участвовать в дифференцировке эпителия. Показано, что ген, который кодирует белок, содержащий лейцин-богатые повторы *LRRC32 (GARP)*, может быть кандидатом в качестве локуса восприимчивости к аллергической коморбидности. Так, соответствующий продукт функционирует как рецептор, специфичный для Treg, присутствующий на поверхности Т-клеток, и связывает молекулы зрелого TGF- $\beta$ 1 (mTGF- $\beta$ ), ассоциированного с LAP (latent associated peptide), преимущественно контролирует FOXP3 и регуляторный фенотип Treg посредством механизма положительной обратной связи [32].

С помощью GWAS в 2014 г. идентифицировано уже 11 общих для астмы и ринита локусов (см. табл. 2), из них 9 SNP расположены в известных локусах риска аллергических заболеваний или рядом с ними: *HLA-DQB1* ( $p = 4 \times 10^{-14}$ ), *TLR1* ( $p = 5 \times 10^{-12}$ ), *WDR36* ( $p = 3 \times 10^{-11}$ ), *LRRC32* ( $p = 5 \times 10^{-11}$ ), *IL1RL1* ( $p = 4 \times 10^{-11}$ ), *GSDMA* ( $p = 4 \times 10^{-10}$ ), *TSLP* ( $p = 10^{-9}$ ), *IL33* ( $p = 2 \times 10^{-9}$ ) и *SMAD3* ( $p = 4 \times 10^{-9}$ ) [25].

В последующих исследованиях, базирующихся на данных полногеномного скрининга, определены как новые маркеры синтропии аллергических болезней, так и реплицированы локусы, выявленные в предыдущих исследованиях. Например, авторы метаанализа I. Marenholz et al. [26] установили новые полиморфные варианты, связанные с формированием коморбидности аст-

мы и атопического дерматита, включая rs9357733 (*EFHC1*) и rs993226 (*TMTC2/SLC6A15*), а также подтвердили связь с пятью локусами, выявленными ранее (*FLG* (1q21.3), *IL4/KIF3A* (5q31.1), *AP5B1/OVOL1* (11q13.1), *C11orf3/LRRC32* (11q13.5) и *IKZF3* (17q21)).

Учитывая сложность молекулярных механизмов развития многофакторных заболеваний и вовлеченности многообразия факторов, важным дополнением для понимания патогенеза становятся ресурсы биобанков, охватывающие большие геномные и клинико-генетические данные, в частности, Биобанк Великобритании (UK Biobank), который недавно открыл для исследователей доступ к данным более 500000 человек [33]. Использование таких ресурсов позволяет более детально исследовать связи между болезнями, рассматривая сочетание нескольких болезней как отдельный фенотип в больших когортах населения. Так, в результате обобщения данных 13 полногеномных исследований (UK Biobank; 23andMe; GERA; CATSS; NTR; LifeLines; TWINGENE; ALSPAC; SALTY; GENEVA; AAGC; GENUFAD-SHIP-1; GENUFAD-SHIP-2), включая первый выпуск британского биобанка (138354 индивида с коморбидностью астмы, аллергического ринита и экземы), в работе M.A. Ferreira et al. определены 136 независимых вариантов риска синтропии, включая астму и/или аллергический ринит, и/или экзему, охватывающие 99 геномных регионов ( $p < 3 \times 10^{-8}$ ) [27]. Более половины генетических вариантов, ассоциированных с синтропией аллергических заболеваний в этом исследовании, идентифицированы впервые. Выявленные варианты влияют на экспрессию генов в Th-клетках (включая Th17, Th1 и Th2), Treg, Т-клетках памяти CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, NK-клетках CD56<sup>+</sup>, В-лимфоцитах CD19<sup>+</sup>, связанных с иммунным ответом, что, вероятно, определяет их ключевую роль в патофизиологии синтропии астмы, аллергического ринита и экземы.

Из идентифицированных генов, общих для астмы, аллергического ринита и экземы, 29 являются известными лекарственными мишенями, в том числе девять используются для терапии аллергических заболеваний (*FLG*, *IL13*, *IL1RL1*, *IL6R*, *INPP5D*, *NDFIPI1*, *PTGER4*, *TSLP*, *STAT6*), 4 гена – терапевтические мишени для лечения аутоиммунных заболеваний (*CD86*, *HDAC3*, *IL7R*, *TNFRSF14*) и 16 генов-мишеней – для лечения других заболеваний, преимущественно онкологических (*ADAMTS4*, *BCL6*, *CCR7*, *ERBB3*, *F11R*, *GSAP*, *IL18R1*, *IL18RAP*, *IL2RA*, *MARS2*, *PHF5A*, *PPOX*, *RGS14*, *RUNX3*, *SIK2*, *TARS2*). Авторы показали, что транскрипция 27 % генов, связанных с синтропией атопических заболеваний, регу-

лируется за счет эпигенетических механизмов, поскольку выраженность метилирования CpG-сайтов регуляторных регионов этих генов значительно коррелирует с содержанием мПНК в лейкоцитах крови независимо от эффектов SNP (*CD247, HLA-C, PRRC2A, IL18RAP, EFEMP2, NHP2L1, ORMDL3, GPANK1, HLA-DQA1, MFS9, RUNX3, MYL6B, THEM4, IL7R, GSDMB, GNGT2, PITPNM2, IL18R1, CCR7, TMEM180, RP11-94L15.2, IL2RA, FCER1G, SH2B3, TNFAIP3, AAGAB, ERMP1, PLCL1, SPPL3, RGS14, SETD8, CRTCS, RPS26, NDFIP1, STMN3, TOMM40L*). Соответственно, воздействие средовых факторов на метилирование ДНК в данных регионах может повлиять на экспрессию генов и, как следствие, на риск аллергий, что подчеркивает, с одной стороны, важность эпигенетических механизмов и, с другой стороны, важную роль среды в отношении синтропии аллергических заболеваний.

Как правило, идентифицированные в GWAS варианты широко распространены в популяции человека и преимущественно локализованы вне кодирующих регионов генов, затрагивают сайты гиперчувствительности к ДНКазе I, представляющие геномные области открытого хроматина [34, 35]. Поэтому их регуляторная роль, связанная с изменением уровня экспрессии соответствующих генов, может объяснить наблюдаемые ассоциации с заболеваниями [36]. Между тем вклад в развитие синтропии аллергопатологий редких кодирующих вариантов, встречающихся с частотой 1–5 % в геноме, во-первых, относительно невысок и, во-вторых, этноспецифичен [37].

В 2018 г. опубликованы результаты исследования 33593 случаев аллергических заболеваний и 76768 контрольных образцов лиц европейского происхождения, зарегистрированных в UK Biobank, методология которого заключалась в поиске генетической общности между астмой, аллергическим ринитом и экземой. В результате этой работы, так же как и в предыдущих исследованиях, отмечена выраженная генетическая корреляция между астмой и другими заболеваниями «атопического марша», обусловленная участием общих локусов [28]. В результате анализа данных биобанка и последующей репликации с привлечением данных других GWAS выявлено 38 значимых для нескольких аллергических заболеваний геномных локусов, включая 7 ранее не идентифицированных, которые задействованы преимущественно в функционировании иммунной и воспалительной систем и эпителиальных тканях.

Наиболее значимые сигналы получены для трех генов. Один из них наблюдается для гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DQ* ( $rs9273374, p_{meta} = 7,87 \times 10^{-35}$ ). Второй силь-

ный сигнал связан с геном *C11orf30* ( $rs7936070, p_{meta} = 2,81 \times 10^{-28}$ ), который, как известно, коррелирует с уровнем общего IgE в сыворотке и повышенной восприимчивостью к полисенсibilизации. Третий сильный сигнал зафиксирован для гена *IL1R1* ( $rs72823641, p_{meta} = 1,58 \times 10^{-27}$ ), кодирующего цитокиновый рецептор, который оказывает влияние на многие вызванные цитокинами иммунные и воспалительные реакции.

Аналогично предыдущим исследованиям, в работе Z. Zhu et al. [28] получены данные, подтверждающие участие гена *FLG* ( $rs61816766, p_{meta} = 4,63 \times 10^{-12}$ ), который играет решающую роль в поддержании нормальной функции кожного барьера, в развитии астмы и других аллергий. Помимо этого, авторам удалось показать, что большинство из 38 локусов, ассоциированных в исследовании с синтропией аллергических заболеваний, преимущественно экспрессируются в коже, что является еще одним подтверждением важной функции кожного барьера в развитии аллергий.

В статье Å. Johansson et al. [29] представлены результаты самого масштабного на сегодня проекта с использованием обновленных данных UK Biobank, охватившего следующие фенотипы: 1) астма без учета наличия аллергического ринита экземы ( $n = 41934$ ); 2) аллергический ринит или экзема, без учета наличия астмы ( $n = 84050$ ); 3) аллергический ринит и/или экзема, и/или астма ( $n = 106772$ ); 4) аллергический ринит независимо от наличия астмы или экземы ( $n = 18915$ ); 5) экзема независимо от проявлений астмы и аллергического ринита ( $n = 7884$ ). Ключевым результатом исследования является идентификация 110 значимых для синтропии аллергических заболеваний локусов, 16 из которых были новыми, не проявившими связи с астмой, аллергическим ринитом или экземой в предыдущих исследованиях GWAS. В то же время установлены новые полиморфные варианты в уже известных локусах, в частности, SNP в генах *LPP, IL31, LINC00393, CCR7* и *NFATC*, которые имеют относительно низкое сцепление ( $R^2 \leq 0,05$ ) с ранее выявленными генетическими вариантами. Максимально значимый ассоциативный сигнал с развитием коморбидного атопического фенотипа в данном исследовании обнаружен для полиморфизма  $rs72823641$  ( $p = 1,14 \times 10^{-78}$ ), расположенного в интроне гена *IL1RL1* ( $chr2:102936159-102936159$ ). Это не первое сообщение об ассоциации с атопическими заболеваниями данного варианта, связь с которым была установлена в предыдущих исследованиях GWAS (см. табл. 2). Вне зависимости от других аллергопатологий этот же полиморфизм ( $rs72823641$ ) ассоциирован отдельно с астмой и

отдельно с ринитом/экземой ( $p = 4,09 \times 10^{-61}$  и  $p = 9,64 \times 10^{-64}$  соответственно) [29].

Несмотря на существенные различия в генах подверженности разным болезням, продукты многих генов, связанных с аллергической синтропией, служат причиной развития большого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, аутоиммунные заболевания, психоневрологические расстройства, отражая высокий уровень плейотропии выявленных генов и омнигенную природу большинства распространенных заболеваний. В большей степени локусы, ассоциированные с астмой, перекрываются с заболеваниями аутоиммунной и воспалительной природы [38]. Например, ассоциированный с астмой и атопическими заболеваниями регион 17q21, где располагаются гены, кодирующие гасдерминдомен-содержащие белки (*GSDMA*, *GSDMB*) и белок-регулятор биосинтеза сфинголипидов (*ORMDL3*), в значительной степени связан с другими иммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона и сахарный диабет [39, 40]. Среди генов, оказывающих выраженное влияние на фенотипическую корреляцию астмы и артериальной гипертензии, присутствуют напрямую задействованные в развитии окислительного стресса, нарушениях иммунного ответа и неоваскуляризации, в частности гены *CAT*, *IL10*, *TLR4*, *ANG/RNASE4* [41–44]. Кроме того, некоторые антигипертензивные препараты могут спровоцировать приступ астмы, тогда как некоторые противоастматические лекарства могут ухудшить течение гипертонии. Например, бета-блокаторы, используемые для лечения артериальной гипертензии, способны стимулировать приступ астмы. Кортикостероиды, широко используемые для лечения астмы, могут повышать кровяное давление в результате их действия на почки, что приводит к задержке жидкости в организме. Поэтому нарушения в генах лекарственных мишеней для лечения астмы и гипертензии, в частности, кодирующих простагландинэндопероксидсинтазу 2 (*PTGS2*) и глюкокортикоидный рецептор (*NR3C1*), вызывающие эффекты, подобные астме и гипертонии, также потенциально могут быть вовлечены в патогенез их коморбидности [45].

Схожие структурные изменения в геномной последовательности, а также функциональные особенности генов характерны для пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Транскриптом пациентов с синтропией аллергических болезней характеризуется гиперэкспрессией таких генов, как *CLC*, *EMR4P*, *IL5RA*, *FRRS1*, *HRH4*, *SLC29A1*, *SIGLEC8*, *IL1RL1*, при разных вариантах коморбидных аллергических

расстройств [46]. Наиболее выраженную гиперэкспрессию отмечают для генов *SLC29A1*, *IL5RA*, *CLC*, *FRRS1*, *EMR4P* и *HRH4*, по трем из которых (*EMR4P*, *FRRS1*, *SLC29A1*) данные о какой-либо связи с иммунными функциями или развитием аллергии отсутствуют. Однако они образуют сеть взаимодействий, в которой связанные с ними белки вовлечены в значимые для аллергии и воспаления процессы, в том числе *IL5/JAK/STAT* и *IL33/ST2/IRAK/TRAF*.

В ряде исследований показано, что гены, связанные с метаболизмом жирных кислот, гиперэкспрессируются при «атопическом марше» [47], в частности, ген *FABP5* (fatty acid-binding protein), который кодирует транспортный белок, участвующий в переносе жирных кислот [48]. В экспериментальной мышинной модели «атопического марша» установлено, что в коже таких мышей регистрируется более высокий уровень экспрессии *Il-17a*, чем в коже мышей с атопическим дерматитом, между тем не наблюдается различий между этими группами в экспрессии генов *Il4*, *Ifny*, *Il10* и *Foxp3*, которые связаны с ответами Th2 (Il4), Th1 (Ifny) и регуляторными Т-клетками (Il10, Foxp3). Нокдаун *Fabp5* в shRNA-трансиндуцированных нормальных мышинных Т-клетках значительно подавлял экспрессию *Il-17a* [47]. Таким образом, эти результаты однозначно свидетельствуют о регуляции поляризации Th17 в атопическую синтропию с помощью активации гена *FABP5*.

Сложные взаимодействия «ген – ген» и «ген – среда» также могут оказывать влияние на развитие синтропии аллергических болезней. Так, удалось установить эпистаз между вариантом (rs3024676) гена рецептора интерлейкина-4 (*IL4R*) и распространенными вариантами гена *FLG* (R501X, 2282del4 и S3247X) в патогенезе аллергической сенсibilизации, что свидетельствует о совокупном влиянии генетических дефектов эпидермальной защитной функции и регуляции иммунного ответа [49]. Выявлена связь полиморфного варианта гена *KCNE4* (rs12621643) с аллергическим ринитом, но особенно интересным в свете коморбидности является тот факт, что манифестация бронхиальной астмы может нивелировать эффект данного полиморфизма на развитие аллергического ринита [50].

**Филаггрин-опосредованная атопия.** Ген филаггрина (*FLG*), кодирующий белок-предшественник профилаггрина (филамент-агрегирующий белок), локализован в регионе 1q21.3. Профилаггрин является основным белковым компонентом кератогиалиновых гранул эпидермиса, который расщепляется на пептиды филаггрина, задействованные в конечной дифференцировке кератиноцитов и образовании кожного барьера, не

только предотвращающего потерю влаги, но и препятствующего проникновению аллергенов и микробов. Соответственно, мутации в гене *FLG*, связанные с потерей функции белка, сопровождаются нарушениями кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и аллергическим воспалением, вызывая ряд заболеваний (ихтиоз, экзема и другие поражения кожи) [51].

Открытие инактивирующих мутаций гена *FLG* стало одним из важных этапов понимания механизмов развития «атопического марша», свидетельствуя о том, что нарушение функций эпидермиса влияет на последующее развитие астмы [52, 53]. В 2006 г. в работе Palmer et al. выявлены две мутации (R510X и 2282del4) в гене *FLG*, связанные с потерей функции соответствующего ключевого белка, участвующего в дифференцировке клеток эпидермиса и его барьерной функции, которые являются сильными предрасполагающими факторами к развитию атопического дерматита [54]. Помимо этого, выявленные мутации связаны с астмой, но только в контексте атопического дерматита (OR = 3,3, 95%-й доверительный интервал (95 % CI) 2,0–5,6,  $p = 0,000004$ ), в отсутствие которого такой связи не наблюдалось (OR = 0,8, 95 % CI = 0,5–1,3,  $p > 0,05$ ).

Спектр мутаций в гене *FLG* чрезвычайно разнообразен и различается как в разных популяциях [55], так и у отдельных пациентов с атопическим дерматитом [56]. Патогенность большинства идентифицированных вариантов гена *FLG* очевидна, а некоторые, включая p.Arg501Ter (rs61816761) и p.Ser761fs (rs558269137), также достаточно широко распространены в целом в популяции. Возраст начала атопического дерматита в большей степени зависит от количества мутаций в этом гене [56].

Данные в пользу значимости мутаций гена *FLG* для развития не только атопического дерматита, но и астмы в контексте атопического дерматита свидетельствуют о генетическом сходстве этих заболеваний [53, 57]. Рассматриваются две гипотезы относительно наблюдаемой фенотипической связи аллергических заболеваний у носителей дефектных вариантов гена *FLG*. Одна из них касается плейотропной функции гена *FLG*. Так, генетическая плейотропия широко распространена в геноме человека, согласно последним данным из 558 GWAS, физический размер ассоциированных с заболеваниями локусов составляет 1707 Мб, что охватывает более половины всего генома (61,0 %), а из этой части генома порядка 93,3 % локусов ассоциированы более чем с одним признаком [58], что не исклю-

чает плейотропию гена *FLG* и связанных с ним общих паттернов развития аллергических заболеваний [59].

Однако отсутствие экспрессии гена *FLG* в бронхах не позволяет объяснить, каким образом реализуется плейотропная функция этого гена в развитии астмы. Поэтому вторая гипотеза, рассматривающая дефект эпидермального барьера в качестве места первичной сенсibilизации, за которым следует развитие вторичной реактивности в дыхательных путях, является более вероятной для объяснения наблюдаемой фенотипической корреляции. Эпидермис обеспечивает существенное качество целостности окклюзионного барьера, ограничивая как потерю воды из организма, так и проникновение патогенов. Эпителиальные кератиноциты заменяют свою плазматическую мембрану жестким нерастворимым слоем, называемым ороговевшей оболочкой, для достижения и поддержания этого барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов и аллергенов в организм. Недостаток целостности кожи, в том числе связанный с дефицитом филагрина, безусловно, является важной частью, которая инициирует аллергическую сенсibilизацию в «атопическом марше» [60].

Отмечены выраженные возрастные особенности дефекта гена *FLG* в прогрессии других аллергических заболеваний [57]. В частности, установлено влияние наиболее распространенных (до 90 %) мутаций среди европейской популяции в гене *FLG* (R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG и R2447X) в развитии как астмы, так и аллергического ринита во всех возрастных группах, а также сенсibilизации к аэроаллергенам у пациентов до 10 лет, причем наблюдается прямой эффект мутаций на развитие экземы в раннем детстве (возраст 1 и 2 года) (относительный риск (RR) 2,01, 95 % CI 1,74–2,31,  $p < 0,001$ ), а остальные аллергические проявления (астма, аллергический ринит, сенсibilизация) развиваются преимущественно по косвенному пути через атопический дерматит. Удивительно, но атопический дерматит, проявившийся в течение первых двух лет жизни, по-видимому, снижает риск развития астмы у детей, начиная с десяти лет (RR 0,50; 95 % CI 0,37–0,66;  $p = 0,03$ ). Авторы исследования предполагают, что у таких индивидов для выраженных иммунологических нарушений, приводящих к фенотипическому проявлению астмы, требуется более длительный период атопического дерматита, например в течение четырех лет, и только в этом случае будет наблюдаться положительная ассоциация с последующим развитием астмы. Кроме того, авторы не исключают, что причиной наблюдаемого противоречия выступает клиниче-



ская гетерогенность изученной выборки пациентов с астмой, в которую были включены лица с неатопической астмой, развивающейся по другим патогенетическим механизмам, отличным от таковых при atopической астме, которая, в свою очередь, положительно коррелирует с предшествующим развитием atopического дерматита у носителей мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка [57].

Высокий уровень циркулирующего филагрина в сыворотке крови пациентов с аллергическими заболеваниями, значительно возрастающий с утяжелением клинических симптомов, наряду с увеличением содержания общего IgE, а также эозинофильного катионного белка свидетельствует об их корреляции не только с atopическим дерматитом, но и с atopией в целом [61]. Flaky tail (*FLG*ft) – гомозиготные мыши (ft/ft) со спонтанной мутацией гена *FLG*, обусловленной сдвигом рамки считывания (5303delA), характеризуются сухой шелушащейся кожей, с заметно сниженной экспрессией белка профилагрина. В эксперименте на таких животных получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что проникновение аллергена через поврежденный эпидермальный барьер является ключевым механизмом, лежащим в основе повышенной сенсibilизации IgE и инициации кожного воспаления для развития связанной с филагрином atopии [62].

Ассоциации генов с астмой в контексте atopического дерматита связаны, по-видимому, с дефектами не только одного гена *FLG*. В рамках международного проекта GABRIEL удалось идентифицировать ряд регионов, в том числе ген *FLG* и некоторые новые участки, ассоциированные с развитием астмы только в контексте аллергической экземы [26]. Среди новых регионов показаны такие, как 6p12.3 (*EFHC1*) и 12q21.3 (*TMTC2/SLC6A15*), функции которых в контексте аллергий неизвестны. Роль гена *EFHC1* (EF-hand domain containing 1) пока не понятна относительно atopических заболеваний, известно только о нескольких мутациях (p.Arg182His; p.Phe229Leu; p.Asp210Asn; p.Asp253Asn; p.Arg221His; p.Ile174Val; p.Cys259Tyr; p.Gln295Ter), приводящих к ювенильной миоклонической эпилепсии (OMIM #254770). Получены данные о его сниженной экспрессии в коже пациентов, страдающих псориазом, по сравнению со здоровыми людьми [63]. Ген *TMTC2* кодирует соответствующий трансмембранный белок, содержащий TPR (tetra tricopeptide repeat), предположительно связанный с гомеостазом кальция в эндоплазматическом ретикулуме, но детальная функция белка в других тканях не выяснена [64]. Возможно, что оба гена, *EFHC1* и *TMTC2*, участвуют в меха-

низмах, поддерживающих барьерные функции эпидермиса. Таким образом, механизмы, посредством которых воздействие аллергена происходит через поврежденные кожные барьеры, могут инициировать системную аллергию и предрасполагать к atopическому дерматиту, а также астме и другим аллергическим заболеваниям. Тем не менее такая связь может существовать только для определенных типов астмы, в первую очередь это касается классической atopической астмы с ранним началом, в то время как астма взрослых или неатопическая астма могут развиваться по другим причинам.

## Заключение

В основе развития «atопического марша» – феномена последовательного развития экземы, аллергического ринита и астмы, начинающегося преимущественно в детском возрасте и обусловленного выработкой IgE-антител в ответ на аллергены окружающей среды, лежит ряд факторов, в том числе генетических. Наследуемость фенотипического проявления нескольких аллергических болезней, в частности atopической астмы и дерматита, составляет более 80 %.

Синтропия «atопический марш» представляет собой сложный фенотип, патогенетические механизмы развития которого до конца не известны. Для выявления генов подверженности данной синтропии используются различные методические приемы, в частности, сравнительный полногеномный ассоциативный скрининг коморбидных пациентов (астма в сочетании с atopическим ринитом и/или экземой) и здоровых индивидов. Очевидно, что в ближайшее время не ожидается полного описания синтропии «atопический марш» в связи с недостаточностью знаний о механизмах развития такого сложного и многогранного патологического процесса. Однако, как мы видим, в результате предпринимаемых подходов удается прояснить многие вопросы. В частности, установлено, что среди всех генов синтропии аллергических болезней преобладают гены, обуславливающие развитие экземы, что подчеркивает важную роль кожного барьера в развитии atopии в целом. Дефекты гена *FLG* являются наиболее изученными причинами нарушений эпидермального барьера в патогенезе в первую очередь atopического дерматита, а затем и других расстройств, включая аллергический ринит и астму, предполагая некоторые особенности в развитии филаггин-ассоциированной atopии. Помимо дисфункции кожного барьера, к наиболее существенным функциональным характеристикам генов, вовлеченных в развитие коморбидно-

сти аллергических болезней, относится нарушение метаболизма липидов, иммунного ответа, а также аллергическое воспаление.

Важным этапом в исследовании сопутствующих заболеваний является использование больших данных, особенно популяционно однородной выборки, как в случае UK Biobank. Привлечение этих данных снизило эффект гетерогенности и позволило определить новые, ранее не идентифицированные локусы, способствующие коморбидности астмы, аллергического ринита и экземы, включая гены, продукты которых играют важную роль в активации иммунного ответа (*CCR7*), участвуют в клеточном иммунитете (*IL31*), в регуляции межклеточной адгезии и клеточной миграции (*LPP*), активации экспрессии генов иммунного ответа (*NEATC*). Соответственно, масштабные проекты такого рода существенно расширяют наши знания о патогенезе коморбидных болезней, свидетельствуя о молекулярном сходстве аллергических заболеваний, которые часто сопутствуют друг другу.

Несмотря на большие ожидания эффекта от распространенных в популяции человека генетических полиморфизмов, изученных в GWAS для аллергических заболеваний, коэффициент наследуемости, рассчитанный для них ( $h_{\text{snp}}^2$ ), имеет весьма скромные значения: 21 % для астмы и 16 % для аллергического ринита/экземы [29]. Эти показатели многократно отличаются от высоких оценок наследуемости (33–95 %), выявленных в семейных и близнецовых исследованиях для данных заболеваний [65–68]. Однако это не самый низкий показатель наследуемости, рассчитанный на основании SNP, изученных с помощью GWAS. Так, в целом по геному практически для половины (213 из 558) фенотипических признаков коэффициент наследуемости составляет не более 5 %, а максимальный  $h_{\text{snp}}^2$  объясняет 31 % фенотипической изменчивости для такого признака, как масса тела [58]. Вероятно, причиной этого служит недооценка значительного вклада редких вариантов, связанных с аллергическими заболеваниями, что не может быть учтено в работах такого рода, как полногеномный скрининг.

В последнее время появились достаточно убедительные доказательства тому, что в качестве генетических факторов, способствующих развитию многофакторных болезней, могут выступать редкие варианты, лежащие в том числе в основе редких менделевских болезней [68–71]. Соответственно, кроме вариантов с очень слабым индивидуальным эффектом в структуру подверженности болезням «атопического марша» могут вносить существенный вклад редкие полиморфизмы с более выраженным эффектом, что дела-

ет это направление исследований синтропии достаточно перспективным.

Важно отметить, что многие гены помимо выраженной связи с развитием синтропии ассоциированы с другими болезнями, включая сердечно-сосудистые, аутоиммунные, что, возможно, отражает omnigenную природу большинства распространенных заболеваний [72], предполагающую сложное взаимодействие в генных сетях так называемых основных (core) генов, уникальных для определенной болезни, и периферических, которые, как правило, являются регуляторными для основных генов и вносят вклад в риск многих заболеваний.

### Список литературы / References

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.* 1970; 23 (7): 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
2. Pfaundler M., Seht L.V. Über Syntropie von Krankheitszuständen. *Z. Kinder-Heilk.* 1921; 30: 100–120. doi.org/10.1007/BF02222706
3. Пузырёв В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae.* 2009; 1 (3): 57–63.
4. Puzyrev V.P., Freidin M.B. Genetic view the phenomenon of combined diseases in man. *Acta Naturae.* 2009; 1 (3): 52–57.
5. Вяткин В.П. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях. *РЖ. Науч. обзор.* 2016; (3): 81–84.
6. Vyatkin V.P. On the use of the term «syntropy» in scientific research. *Referativnyy zhurnal «Nauchnoye obozreniye» = Abstract Journal «Scientific Review».* 2016; (3): 81–84. [In Russian].
7. Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. doi: 10.4168/aaair.2020.12.1.24
8. Pascal M., Perez-Gordo M., Caballero T., Escribese M.M., Lopez Longo M.N., Luengo O., Manso L., Matheu V., Seoane E., Zamorano M., Labrador M., Mayorga C. Microbiome and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1584. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584
9. Ortiz R.A., Barnes K.C. Genetics of allergic diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35 (1): 19–44. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.014
10. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 118–127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033
11. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69 (1): 17–27. doi: 10.1111/all.12268
12. Almqvist C., Li Q., Britton W.J., Kemp A.S., Xuan W., Tovey E.R., Marks G.B. Early predictors

for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37 (9): 1296–1302. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02796.x

11. Punekar Y.S., Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (12): 1889–1895. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03366.x

12. Черняк Б.А., Ворожаева И.И. Коморбидные заболевания при аллергическом рините. *Астма и аллергия*. 2017; (1): 3–7.

Chernyak B.A., Vorozhaeva I.I. Comorbid diseases in allergic rhinitis. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2017; (1): 3–7. [In Russian].

13. Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. *Мед. совет*. 2014; 6: 54–58.

Ivanova N.A. Comorbidity of allergic rhinitis and bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014; 6: 54–58. [In Russian].

14. Фрейдin М.Б., Пузырёв В.П. Синтропные гены аллергических болезней. *Генетика*. 2010; 46 (2): 255–261. doi: 10.1134/S1022795410020134

Freidin M.B., Puzyrev V.P. Syntropic genes of allergic diseases. *Russ. J. Genet.* 2010; 46 (2): 224–229. doi: 10.1134/S1022795410020134

15. Davidson W.F., Leung D.Y.M., Beck L.A., Berin C.M., Boguniewicz M., Busse W.W., Chatila T.A., Geha R.S., Gern J.E., Guttman-Yassky E., Irvine A.D., Kim B.S., Kong H.H., Lack G., Nadeau K.C., Schwaninger J., Simpson A., Simpson E.L., Spergel J.M., Trogias A., Wahn U., Wood R.A., Woodfolk J.A., Ziegler S.F., Plaut M. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on «Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions». *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (3): 894–913. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.003

16. Elmoose C., Thomsen S.F. Twin studies of atopic dermatitis: Interpretations and applications in the filaggrin era. *J. Allergy (Cairo)*. 2015: 902359. doi: 10.1155/2015/902359

17. Lichtenstein P., Svartengren M. Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins. *Allergy*. 1997; 52 (11): 1079–1086. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb00179.x

18. Thomsen S.F., Ulrik C.S., Kyvik K.O., Skadhauge L.R., Steffensen I., Backer V. Findings on the atopic triad from a Danish twin registry. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10 (11): 1268–1272.

19. van Beijsterveldt C.E., Boomsma D.I. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 516–521. doi: 10.1183/09031936.00065706

20. Heinzmann A., Deichmann K.A. Genes for atopy and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1 (5): 387–392. doi: 10.1097/01.all.0000011050.36626.ec

21. Фрейдin М.Б., Огородова Л.М., Пузырёв В.П. Патогенетика аллергических болезней. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2015. 149 с.

Freidin M.B., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Pathogenetics of allergic diseases. Novosibirsk, 2015. 149 p.

22. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., Harris L.W., Hayhurst J., Malangone C., McMahon A., Morales J., Mountjoy E., Sollis E., Suveges D., Vrousitou O., Whetzel P.L., Amode R., Guillen J.A., Riat H.S., Trevanion S.J., Hall P., Junkins H., Flicek P., Burdett T., Hindorf L.A., Cunningham F., Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47 (D1): D1005–D1012. doi: 10.1093/nar/gky1120

23. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W., & GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (13): 1211–1221. doi: 10.1056/NEJMoa0906312

24. Marenholz I., Bauerfeind A., Esparza-Gordillo J., Kerscher T., Granell R., Nickel R., Lau S., Henderson J., Lee Y.A. The eczema risk variant on chromosome 11q13 (rs7927894) in the population-based ALSPAC cohort: a novel susceptibility factor for asthma and hay fever. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (12): 2443–2449. doi: 10.1093/hmg/ddr117

25. Ferreira M.A.R., Matheson M.C., Tang C.S., Granell R., Ang W., Hui J., Kiefer A.K., Duffy D.L., Baltic S., Danoy P., Bui M., Price L., Sly P.D., Eriksson N., Madden P.A., Abramson M.J., Holt P.G., Heath A.C., Hunter M., Musk B., Robertson C.F., Le Souëf P., Montgomery G.W., Henderson A.J., Tung J.Y., Dharmage S.C., Brown M.A., James A., Thompson P.J., Pennell C., Martin N.G., Evans D.M., Hinds D.A., Hopper J.L. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1564–1571. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.030

26. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Rüschen-dorf F., Bauerfeind A., Strachan D.P., Spycher B.D., Baurecht H., Margaritte-Jeannin P., Sääf A., Kerkhof M., ... Lee Y.A. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8804. doi: 10.1038/ncomms9804

27. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D., Helmer Q., Tillander A., Ullemar V., van Dongen J., ... Paternoster L. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017; 49 (12): 1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985

28. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., Chung W., Loh P.R., Lu Q., Christiani D.C., Liang L. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat. Genet.* 2018; 50 (6): 857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0

29. Johansson Å., Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28 (23): 4022–4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175
30. Melén E., Granell R., Kogevinas M., Strachan D., Gonzalez J.R., Wjst M., Jarvis D., Ege M., Braun-Fahrlander C., Genuneit J., ... Lasky-Su J. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (4): 463–474. doi: 10.1111/cea.12054
31. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M., ... Daly M.J. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's diseases. *Nat. Genet.* 2008; 40 (8): 955–962. doi: 10.1038/ng.175
32. Probst-Kepper M., Balling R., Buer J. FOXP3: required but not sufficient. the role of GARP (LRRC32) as a safeguard of the regulatory phenotype. *Curr. Mol. Med.* 2010; 10 (6): 533–539. doi: 10.2174/1566524011009060533
33. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. UK Biobank is an open access resource following the lives of 500,000 participants to improve the health of future generations. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59 (3): 361–367. doi: 10.1007/s00103-015-2297-0
34. Zhu Y., Tazearlan C., Suh Y. Challenges and progress in interpretation of non-coding genetic variants associated with human disease. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017; 242 (13): 1325–1334. doi: 10.1177/1535370217713750
35. Schaub M.A., Boyle A.P., Kundaje A., Batzoglou S., Snyder M. Linking disease associations with regulatory information in the human genome. *Genome Res.* 2012; 22 (9): 1748–1759. doi: 10.1101/gr.136127.111
36. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E., Thurman R.E., Haugen E., Wang H., Reynolds A.P., Sandstrom R., Qu H., Brody J., Shafer A., Neri F., Lee K., Kutayavin T., Stehling-Sun S., Johnson A.K., Canfield T.K., Giste E., Diegel M., Bates D., Hansen R.S., Neph S., Sabo P.J., Heimfeld S., Raubitschek A., Ziegler S., Cotsapas C., Sotoodehnia N., Glass I., Sunyaev S.R., Kaul R., Stamatoyannopoulos J.A. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012; 337 (6099): 1190–1195. doi: 10.1126/science.1222794
37. Igartua C., Myers R.A., Mathias R.A., Pino-Yanes M., Eng C., Graves P.E., Levin A.M., Del-Rio-Navarro B.E., Jackson D.J., Livne O.E., Rafaels N., Edlund C.K., Yang J.J., Huntsman S., Salam M.T., Romieu I., Mourad R., Gern J.E., Lemanske R.F., Wyss A., Hoppin J.A., Barnes K.C., Burchard E.G., Gauderman W.J., Martinez F.D., Raby B.A., Weiss S.T., Williams L.K., London S.J., Gilliland F.D., Nicolae D.L., Ober C. Ethnic-specific associations of rare and low-frequency DNA sequence variants with asthma. *Nat. Commun.* 2015; 6: 5965. doi: 10.1038/ncomms6965
38. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., Barr R.G., Beaty T.H., Becker A.B., Beilby J., ... Nicolae D.L. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50 (1): 42–53. doi: 10.1038/s41588-017-0014-7
39. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 43–60. doi: 10.1007/s00281-019-00777-w
40. Das S., Miller M., Broide D.H. Chromosome 17q21 genes ORMDL3 and GSDMB in asthma and immune diseases. *Adv. Immunol.* 2017; 135: 1–52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001
41. Bragina E.Y., Goncharova I.A., Garaeva A.F., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B., Semenova Y.V., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Saik O.V., Zolotareva O.I., Ivanisenko V.A., Dosenko V.E., Hofstaedt R., Freidin M.B. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. *J. Integr. Bioinform.* 2018; 15 (4): 20180052. doi: 10.1515/jib-2018-0052
42. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейддин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Немееров Е.В., Пузырев В.П. Гаплотипический анализ генов *CAT*, *TLR4* и *IL10* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019; 39 (6): 55–64. doi: 10.15372/SSMJ20190607
- Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Freidin M.B., Zhalsanova I.Zh., Gomboeva D.E., Nemerov E.V., Puzyrev V.P. Analysis of haplotypes of *CAT*, *TLR4*, and *IL10* genes in bronchial asthma patients comorbid with arterial hypertension. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39 (6): 55–64. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190607
43. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofstaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Med. Genomics.* 2018; 11 (1): 15. doi: 10.1186/s12920-018-0331-4
44. Drevytska T., Morhachov R., Tumanovska L., Portnichenko G., Nagibin V., Boldyriev O., Lapikova-Bryhinska T., Gurianova V., Donskoi B., Freidin M., Ivanisenko V., Bragina E.Y., Hofstaedt R., Dosenko V. shRNA-induced knockdown of a bioinformatically predicted target *IL10* influences functional parameters in spontaneously hypertensive rats with asthma. *J. Integr. Bioinform.* 2018; 15 (4): 20180053. doi: 10.1515/jib-2018-0053

45. Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B., Dosenko V.E., Ivanisenko V.A., Hofestädt R. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16302. doi.org/10.1038/s41598-019-52762-w
46. Lemonnier N., Melén E., Jiang Y., Joly S., Ménard C., Aguilar D., Acosta-Perez E., Bergström A., Boutaoui N., Bustamante M., Canino G., Forno E., Ramon González J., Garcia-Aymerich J., Gruziova O., Guerra S., Heinrich J., Kull I., Ibarluzea Maurologotia J., Santa-Marina Rodriguez L., Thiering E., Wickman M., Akdis C., Akdis M., Chen W., Keil T., Koppelman G.H., Siroux V., Xu C.J., Hainaut P., Standl M., Sunyer J., Celedón J.C., Maria Antó J., Bousquet J. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy*. 2020. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14314>
47. Lee J., Kim B., Chu H., Zhang K., Kim H., Kim J.H., Kim S.H., Pan Y., Noh J.Y., Sun Z., Lee J., Jeong K.Y., Park K.H., Park J.-W., Kupper T.S., Park C.O., Lee K.H. FABP5 as a possible biomarker in atopic march: FABP5-induced Th17 polarization, both in mouse model and human samples. *EBioMedicine*. 2020; 58: 102879. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102879
48. Glatz J.F., van der Vusse G.J. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35 (3): 243–282. doi: 10.1016/s0163-7827(96)00006-9
49. Ziyab A.H., Hankinson J., Ewart S., Schaubberger E., Kopec-Harding K., Zhang H., Custovic A., Arshad H., Simpson A., Karmaus W.J. Epistasis between *FLG* and *IL4R* genes on the risk of allergic sensitization: results from two population-based birth cohort studies. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 3221. doi: 10.1038/s41598-018-21459-x
50. Фрейдin М.Б., Брагина Е.Ю., Салтыкова И.В., Деева Е.В., Огородова Л.М., Пузырёв В.П. Влияние дополнительной болезни (коморбидности) на ассоциацию аллергического ринита с вариантом rs12621643 гена *KCNE4*. *Генетика*. 2013; 49 (4): 541–544. doi: 10.7868/S001667581304005X
- Freidin M.B., Bragina E.Yu., Saltykova I.V., Deeva E.V., Deeva E.V., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Effect of additional disease (comorbidity) on association of allergic rhinitis with *KCNE4* gene rs12621643 variant. *Russ. J. Genet.* 2013; 49 (4): 473–475. doi: 10.1134/S1022795413040054
51. Engebretsen K.A., Bandier J., Kezic S., Riethmüller C., Heegaard N.H.H., Carlsen B.C., Linneberg A., Johansen J.D., Thyssen J.P. Concentration of filaggrin monomers, its metabolites and corneocyte surface texture in individuals with a history of atopic dermatitis and controls. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (5): 796–804. doi: 10.1111/jdv.14801
52. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60 (1): 1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
53. Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Sandilands A., Campbell L.E., Zhao Y., Liao H., Evans A.T., Goudie D.R., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Munro C.S., Sergeant A., O'Regan G., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Presland R.B., Fleckman P., McLean W.H.I. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.* 2006; 38 (3): 337–342. doi: 10.1038/ng1743
54. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J.D., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H.I. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. doi: 10.1038/ng1767
55. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60 (1): 1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
56. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., Wang J., Polymeropoulos C., Birznieks G., Polymeropoulos M.H. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
57. Chan A., Terry W., Zhang H., Karmaus W., Ewart S., Holloway J.W., Roberts G., Kurukulaaratchy R., Arshad S.H. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (2): 147–155. doi: 10.1111/cea.13077
58. Watanabe K., Stringer S., Frei O., Mirkov M.U., de Leeuw C., Polderman T.J.C., van der Sluis S., Andreassen O.A., Neale B.M., Posthuma D. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat. Genet.* 2019; 51 (9): 1339–1348. doi: 10.1038/s41588-019-0481-0
59. Løset M., Brown S.J., Saunes M., Hveem K. Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. *Dermatology*. 2019; 235 (5): 355–364. doi: 10.1159/000500402
60. Oyoshi M.K., Murphy G.F., Geha R.S. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (3): 485–493. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.042
61. Rasheed Z., Zedan K., Saif G.B., Salama R.H., Salem T., Ahmed A.A., El-Moniem A.A., Elkholy M., Al Robaee A.A., Alzolibani A.A. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in

- pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin. Mol. Allergy*. 2018; 16: 23. doi: 10.1186/s12948-018-0102-y
62. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E., Callanan J.J., Kawasaki H., Shiohama A., Kubo A., Sundberg J.P., Presland R.B., Fleckman P., Shimizu N., Kudoh J., Irvine A.D., Amagai M., McLean W.H.I. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat. Genet.* 2009; 41 (5): 602–608. doi: 10.1038/ng.358
63. Langkilde A., Olsen L.C., Sætrom P., Drabøl F., Besenbacher S., Raaby L., Johansen C., Iversen L. Pathway analysis of skin from psoriasis patients after adalimumab treatment reveals new early events in the anti-inflammatory mechanism of anti-TNF- $\alpha$ . *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0167437. doi: 10.1371/journal.pone.0167437
64. Sunryd J.C., Cheon B., Graham J.B., Giorda K.M., Fissore R.A., Hebert D.N. TMTC1 and TMTC2 are novel endoplasmic reticulum tetratricopeptide repeat-containing adapter proteins involved in calcium homeostasis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (23): 16085–16099. doi: 10.1074/jbc.M114.554071
65. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 10–30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x
66. Ullemar V., Magnusson P.K., Lundholm C., Zettergren A., Melén E., Lichtenstein P., Almqvist C. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy*. 2016; 71 (2): 230–238. doi: 10.1111/all.12783
67. Bataille V., Lens M., Specter T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (9): 1067–1073. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x
68. Blair David R., Lyttle Christopher S., Mortensen Jonathan M., Bearden Charles F., Jensen Anders B., Khiabani H., Melamed R., Rabadan R., Bernstam Elmer V., Brunak S., Jensen Lars J., Nicolae D., Shah Nigam H., Grossman Robert L., Cox Nancy J., White Kevin P., Rzhetsky A. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell*. 2013; 155 (1): 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030
69. Kerner G., Ramirez-Alejo N., Seeleuthner Y., Yang R., Ogishi M., Cobat A., Patin E., Quintana-Murci L., Boisson-Dupuis S., Casanova J.L., Abel L. Homozygosity for *TYK2* P1104A underlies tuberculosis in about 1 % of patients in a cohort of European ancestry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116 (21): 10430–10434. doi: 10.1073/pnas.1903561116
70. Guardamagna O., Restagno G., Rolfo E., Pederiva C., Martini S., Abello F., Baracco V., Pisciotto L., Pino E., Calandra S., Bertolini S. The type of *LDLR* gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2009; 155 (2): 199–204. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.022
71. Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Багыева Г.Х., Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Мутации в гене *GBA* при болезни Паркинсона. *Мед. генет.* 2011; 107 (5): 22–27. Abramychewa N.Yu., Fedotova E.Yu., Bagieva G.K., Klyushnikov S.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Mutations of the *GBA* gene in Parkinson's disease. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2011; 107 (5): 22–27. [In Russian].
72. Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell*. 2017; 169 (7): 1177–1186. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.038

#### Сведения об авторах:

Елена Юрьевна Брагина, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1103- 3073, e-mail: elena.bragina72@gmail.com  
 Максим Борисович Фрейдin, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1439- 6259, e-mail: mfreidin@medgenetics.ru  
 Валерий Павлович Пузырёв, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-2113-4556,  
 e-mail: p.valery@medgenetics.ru

#### Information about authors:

Elena Yu. Bragina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1103- 3073,  
 e-mail: elena.bragina72@gmail.com  
 Maxim B. Freidin, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1439- 6259, e-mail: mfreidin@medgenetics.ru  
 Valery P. Puzyrev, doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-2113-4556,  
 e-mail: p.valery@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 03.09.2020  
 После доработки 10.09.2020  
 Принята к публикации 14.09.2020

Received 03.09.2020  
 Revision received 10.09.2020  
 Accepted 14.09.2020

## Инфекции мочевыводящих путей у беременных (обзор)

Н.К. Никифоровский, Е.А. Степанькова, А.О. Сухорукова

*Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России  
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28*

### Резюме

Инфекции мочевыводящих путей у беременных на протяжении многих лет являются актуальной патологией в современной акушерской практике и встречаются примерно у каждой третьей беременной женщины. Распространенность данного урологического заболевания не имеет тенденции к снижению, кроме того, за последние 20 лет количество беременных с заболеваниями мочевыделительной системы выросло в 4 раза. «Золотым стандартом» диагностики инфекций мочевыводящих путей является культуральное исследование мочи, которое считается самым надежным и точным методом и проводится всем женщинам после 14-й недели беременности согласно приказу № 572н МЗ РФ от 01.11.2012. Очевидна необходимость своевременной диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей во время беременности, так как существует риск негативного воздействия инфекции на организм матери и плода, течение беременности, родов и послеродового периода. Основным методом лечения данной патологии является антибактериальная терапия, которая должна применяться с учетом критериев безопасности и переносимости. Учитывая, что назначение antimicrobных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных в большинстве случаев происходит эмпирически, необходим постоянный динамический мониторинг структуры уропатогенов и антибиотикорезистентности, имеющей локальные регионарные особенности.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, беременные, диагностика, лечение, антибактериальная терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сухорукова А.О., e-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

**Для цитирования:** Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Инфекции мочевыводящих путей у беременных (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 18–23. doi: 10.15372/SSMJ20200502

## Urinary tract infections in pregnancy (review)

N.K. Nikiforovsky, E.A. Stepankova, A.O. Suhorukova

*Smolensk State Medical University of Minzdrav of Russia  
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28*

### Abstract

Urinary tract infections in pregnancy are common in obstetric practice. This urological pathology is recorded in about every third pregnant woman. There is no trend forward to decline the disease prevalence. Moreover, the number of pregnant women with kidney diseases has increased 4 times over the last 20 years. The best practice for diagnosis of urinary tract infections is urine culture test, which is considered to be the most reliable and accurate diagnostic. According to Order No. 572n by the Ministry of Public Health of the Russian Federation dated 01.11.2012, the procedure is carried out for all pregnant women started from 14 weeks of pregnancy. The necessity for early diagnostics and treatment of urinary tract infections in pregnancy is obvious, since there is a risk of the infection negative impact on a mother and a fetus, course of pregnancy, childbirth and postpartum period. Antibacterial therapy is a method of choice and should be administrated taking into account criteria of safety and tolerability (Food And Drug Administration criteria). Taking into account that antibiotics administration is often empiric, the constant dynamic monitoring of the structure of uropathogens and antimicrobial resistance having specific local features is required.

**Key words:** urinary tract infections, pregnant, diagnostic, treatment, antibacterial therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Correspondence author:** Suhorukova A.O., e-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

**Citation:** Nikiforovsky N.K., Stepankova E.A., Suhorukova A.O. Urinary tract infections in pregnancy (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 18–23. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200502

## Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – патология, часто встречающаяся во время беременности и представляющая серьезную клиническую проблему не только для врачей – акушеров-гинекологов, но и для терапевтов, урологов и неонатологов, так как существует риск значительных осложнений беременности, родов и послеродового периода, а спектр безопасных для матери и плода антибактериальных препаратов весьма ограничен. Принято считать, что при ИМП воспалительный процесс может возникнуть в любой части мочевой системы, при этом в моче наблюдается микробная колонизация более 10 000 колоний микроорганизмов в 1 мл [1]. Установлено, что примерно каждая третья пациентка во время беременности сталкивается с ИМП, и по своей распространенности данная урологическая патология стоит на втором месте после железодефицитной анемии у беременных, а также отсутствует тенденция к ее сокращению [1, 2]. Ряд авторов указывают на то, что в течение последних 20 лет число беременных женщин с патологией мочевыводящих путей увеличилось в 4 раза [3]. По данным клинических рекомендаций, ИМП встречается у 18 % беременных, в том числе у 6 % наблюдается бессимптомная бактериурия, у 1–2 % – острый уретрит, у 1–2 % – острый цистит и у 2 % – острый пиелонефрит [2].

ИМП у беременных систематизирует на основе классификации, разработанной Международной и Европейскими ассоциациями урологов (EAU) с использованием критериев ИМП Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID):

- 1) область возникновения: внебольничные и внутрибольничные;
- 2) осложнения: неосложненные и осложненные;
- 3) течение: острые и рецидивирующие [4].

Основными этиологически значимыми возбудителями ИМП у беременных являются бактерии семейства Enterobacteriaceae [1]. Данные об уропатогенах получены в результате исследования «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), оно включило

987 штаммов возбудителей неосложненной и осложненной ИМП (от 152 беременных) [2]. Наиболее распространенным возбудителем неосложненных ИМП у беременных является *Escherichia coli* (65,8 %), второй по распространенности возбудитель – *Klebsiella pneumoniae* (10,5 %), далее следует *Proteus mirabilis* (6,6 %). Также выделены *E. cloacae* (4,6 %), *E. faecalis* (4,6 %) и другие возбудители. Данные, полученные в ходе последующего многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» (от 299 беременных), незначительно отличаются от результатов «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), хотя наблюдается повышение распространенности образцов мочи, в которых выявлена кишечная палочка (на 7,8 %). Распространенность уропатогенов распределилась следующим образом: *E. coli* (73,6 %), *K. pneumoniae* (10,4 %), *P. mirabilis* (2,7 %), *E. cloacae* (0,3 %), *E. faecalis* (5,4 %), *Staphylococcus* spp. (2,3 %), другие уропатогены (5,4 %) [5]. Следует отметить, что «другие уропатогены», встречающиеся чаще в случае рецидивов ИМП, являются следствием осложненной инфекции или обнаруживаются у беременных с сопутствующей соматической патологией, например, с сахарным диабетом 1 типа [6].

Известно, что вид возбудителей при ИМП у беременных и небеременных, а также при сравнении ИМП с бессимптомным течением и клиническими проявлениями практически идентичен [7]. Однако необходимо учитывать региональные данные, касающиеся преобладающих видов возбудителей ИМП, а также результаты локального мониторинга чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам.

Таким образом, возбудителем ИМП у беременных является нормальная микрофлора, которая колонизирует область уретры. К примеру, уропатогенные штаммы *E. coli* восходящим путем проникают в периуретральную область благодаря наличию специальных механизмов вирулентности (пили, фимбрии, жгутики, а также способность формировать биопленки). Отмечена взаимосвязь микробиоты влагалища и нижних отделов мочевыделительной системы, так как при заболеваниях воспалительного характера мочевого и полового трактов в инфекционный процесс вовлекаются обе системы [3, 8].



Физиологические изменения мочевыделительной системы, которые начинаются в ранние сроки беременности и продолжаются до момента родов, способствуют существенной частоте инфицирования мочевых путей у женщины во время гестации [2, 7]. На основании данных современной литературы можно выделить ряд факторов риска, предрасполагающих к развитию ИМП во время беременности. К таким факторам относятся:

- анатомические (короткая и широкая женская уретра, «вагинализация» уретры);
- задержка и нарушение оттока мочи из-за гипотонии и дискинезии мочевых путей;
- развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- механическое сдавливание мочеточников яичниковыми венами и увеличенной маткой;
- повышение кислотности мочи вследствие изменения ее биохимического состава (увеличение содержания глюкозы, аминокислот и продуктов распада гормонов);
- генетическая предрасположенность (высокая плотность Toll-подобных рецепторов, связывающих *E. coli*);
- наличие соматической патологии (в особенности заболеваний мочевыводящей системы), дефицит витамина D, ВИЧ-инфекция, гинекологические заболевания в анамнезе;
- патологическое течение беременности, поздний репродуктивный возраст матери;
- низкий социально-экономический уровень пациентки (курение, наличие большого количества половых партнеров, нерациональная интимная гигиена) [2, 3, 9].

При беременности и родах у пациенток с ИМП, как правило, имеются такие осложнения, как преэклампсия (в 35–42 % случаев), анемия (у 23–66 % пациенток с острым пиелонефритом), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (в 5 % случаев), преждевременные роды (в 15–20 % случаев), субинволюция матки в послеродовом периоде (в 13 % случаев), эндометрит (в 8 % случаев) [1, 3, 4, 9].

Безусловно, при данной урологической патологии существует риск рождения недоношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития, признаками внутриутробной инфекции [3, 7]. Риск преждевременных родов возрастает в 1,5–2 раза, если у пациентки имеется нелеченная бессимптомная бактериурия, поэтому были сделаны выводы, что своевременная антибактериальная терапия бактериурии беременных снижает вероятность их возникновения на 10 % [3]. S. McDermott et al. провели исследования, демонстрирующие значимую связь между перенесен-

ной во время беременности ИМП без адекватной антибактериальной терапии и рождения детей с задержкой развития и умственной отсталостью [3].

По причине угрозы тяжелых осложнений беременности и возможности негативного влияния на организм плода важно своевременно диагностировать данную патологию. «Золотой стандарт» диагностики ИМП базируется на выявлении бактериурии, лейкоцитурии в сочетании с клинической картиной, анамнезом и данными дополнительных методов лабораторной и инструментальной диагностики (ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование) [4, 7].

Культуральное исследование мочи является самым точным и специфичным методом диагностики ИМП во время беременности, проводится всем женщинам после 14-й недели беременности (согласно приказу № 572н МЗ РФ от 01.11.2012) до назначения антибактериальной терапии во всех случаях ИМП [10]. Общепринято, что для беременных минимальным диагностическим критерием служит бактериурия в титре  $10^3$  КОЕ/мл, при симптомах цистита –  $10^2$  КОЕ/мл [1]. Для диагностики бессимптомной бактериурии значимый титр –  $10^5$  КОЕ/мл при условии сдачи анализа путем самостоятельного мочеиспускания [1]. Некоторые авторы рекомендуют исследовать два последовательных образца мочи, взятых с интервалом > 24 ч, поскольку считается, что в 40 % случаев при посеве мочи у беременных возможна контаминация микроорганизмов из внешней среды [11]. Поэтому справедливо считать, что двукратный посев мочи призван защитить большое число беременных от ненужной терапии антимикробными препаратами [3]. Необходимо обратить внимание на то, что выделение более чем одного микроорганизма следует интерпретировать с осторожностью, необходимо учитывать возможность контаминации микробов из влагалища или из внешней среды.

Согласно отечественным рекомендациям, если у пациентки отсутствуют инфекции мочевыводящего тракта в анамнезе или во время беременности и нет факторов, способствующих развитию ИМП, отрицательный результат дает возможность избежать дальнейших исследований мочи на бактериурию. Однако есть зарубежные данные о том, что стерильность мочи на протяжении гестации может не сохраниться, поэтому повторный анализ, если получен отрицательный результат культурального исследования мочи, должен быть проведен в конце III триместра беременности. Работы отечественных авторов в области современной диагностики бессимптомной бактериурии у беременных клинически подтверждают трехкратный

посев мочи, проводимый в I, II и III триместрах беременности [3, 12].

С целью доказательства бактериурии, установления чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, подбора соответствующей антибактериальной терапии и контроля эффективности лечения проводимое культуральное исследование мочи является методом скрининга во время беременности. Целесообразно обратить внимание на то, что последствия пропущенной действительно позитивной инфекции, учитывая возможные осложнения беременности и родов, очень серьезны. Необходимо отметить экономическую выгоду проведения скрининга на ИМП у беременных [3]. Своевременная диагностика беременных на наличие ИМП при последующей дальнейшей антибактериальной терапии способствует уменьшению количества акушерских, перинатальных и урологических осложнений в 4–5 раз [13].

Диагностика и лечение ИМП остаются важной клинической проблемой, так как представляют потенциальный риск для матери и плода. В целях достижения микробиологического выздоровления с эрадикацией уропатогена необходимо во время беременности своевременно диагностировать данную патологию и провести рациональную антибактериальную терапию. Последняя является основным методом лечения ИМП, однако лишь немногие лекарственные средства считаются безопасными при беременности, а также существует проблема нарастающей антибактериальной резистентности [13]. Хочется отметить, что по полученным результатам многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018», показатели резистентности у беременных были ниже, чем в субпопуляции взрослого населения [5].

Лечение ИМП у беременных, как правило, назначается эмпирически до получения результатов микробиологического исследования мочи. Выбор antimicrobial препарата должен происходить с учетом критериев безопасности и переносимости препаратов во время беременности, рекомендуемых Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration), а также основываться на антибактериальной чувствительности и локальных данных об антибиотикорезистентности. Цель антибактериальной терапии – достижение абактериурии [4]. Следует учитывать срок беременности, тяжесть состояния пациентки и течение заболевания.

Некоторые препараты, такие как пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин и нитрофурантоин, считаются относительно безвредными для матери и плода и могут применяться для лечения

ИМП во время беременности. По результатам исследования «ДАРМИС-2018» максимальную эффективность против *E. coli* показали из пероральных препаратов – фосфомицин (95,9 %) и нитрофурантоин (100 %), из группы парентеральных препаратов – эртапенем (99,5 %), меропенем (99,5 %), имипенем и амикацин (по 99,1 % каждый). Количество резистентных к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* составило 32,3 %, к ампициллину – 42,3 %, к триметоприму/сульфаметоксазолу – 22,7 %. Также в данном исследовании было отмечено снижение частоты продуцирования кишечной палочкой бета-лактамаз расширенного спектра у беременных по сравнению с результатами 2011 г. [5].

Необходимо отметить, что всем беременным после лечения ИМП для контроля эрадикации уропатогена необходимо проводить контрольный посев мочи. При вторичном обнаружении бактерий в моче рекомендуется дополнительное лечение с учетом выявленной чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [4]. Кроме того, необходимо выполнять динамический мониторинг результатов культурального исследования мочи. При рецидивирующей бактериурии, согласно клиническим рекомендациям, необходима супрессивная антимикробная терапия до родов и в течение двух недель после них, что диктуется высоким риском развития пиелонефрита [14].

Считается, что нелекарственные методы лечения ИМП, такие как использование сока клюквы, употребление повышенного объема жидкости, недостаточно эффективны, но и не оказывают негативного воздействия на процесс лечения, поэтому могут быть использованы в сочетании с антимикробными препаратами [4, 15].

Таким образом, учитывая, что назначение антимикробных препаратов для лечения ИМП у беременных в большинстве случаев происходит эмпирически, необходимо постоянное динамическое изучение возможно изменившейся и имеющей регионарные особенности структуры уропатогенов, а также выяснение их антибиотикорезистентности для обоснования рациональной антибактериальной химиотерапии и успешного лечения. Поэтому дальнейшие исследования в этой области имеют высокую степень актуальности и социально-экономической значимости [16].

## Список литературы / References

1. Белокриницкая Т.Е., Суворова Т.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Клинические рекомендации (протокол лечения). Чита, 2018. 17 с.

Belokrinskaya T.E., Suvorova T.V. Urinary tract infections in pregnancy. Clinical guidelines (treatment protocol). Chita, 2018. 17 p. [In Russian].

2. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. М., 2016. 56 с.

Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Bychkova N.V. Urinary tract infections in pregnancy: Tutorial. Moscow, 2016. 56 p. [In Russian].

3. Капtilьный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. *Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева*. 2015; 2 (4): 10–19.

Kaptil'nyi V.A. Urinary tract infections in pregnancy. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni Vladimira Fedorovicha Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 2 (4): 10–19. [In Russian].

4. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2016; 9 (6): 10–19. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114

Arkipov E.V., Sigitova O.N. Urinary tract infections in pregnancy: current recommendations for diagnosis and treatment. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016; 9 (6): 10–19. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114

5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2019; 21 (2): 134–146. doi: 10.36488/cmasc/2019.2.134-146

Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V., Eidel'shtein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., research group «DARMIS-2018». Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 134–146. [In Russian]. doi: 10.36488/cmasc/2019.2.134-146

6. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2012; 14 (4): 280–302.

Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V., Eidel'shtein M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., research group «DARMIS».

Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMIS» Study (2010–2011). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 14 (4): 280–302. [In Russian].

7. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. *Журн. акушерства и жен. болезней*. 2005; 54 (5): 81–87.

Gumenyuk E.G. The modern approaches to prevention and treatment of urinetractinfections during pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2005; 54 (5): 81–87. [In Russian].

8. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Пустоница О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц. *Труд. пациент*. 2005; 9: 20–23.

Gurtovoi B.L., Emel'yanova A.I., Pustonina O.A. Urinary tract infection in pregnant and postpartum women. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2005; 9: 20–23. [In Russian].

9. Балущкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Мед. обозрение*. 2018; (8-1): 37–40.

Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Modern view of the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018; (8-1): 37–40. [In Russian].

10. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”».

Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572 «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile “of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)”». [In Russian].

11. Ильина И.Ю. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019; 2 (2): 5–9. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9

Il'ina I.Yu. Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy as prevention of gestational pyelonephritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2019; 2 (2): 5–9. [In Russian]. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9

12. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011; 1: CD002256. doi: 10.1002/14651858.CD002256.pub2

13. Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev. Period. Med*. 2016; 20 (4): 263–272.

14. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Lobel B., Jinenez Cruz F., Selvaggi F.P. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur. Urol.* 2001; 40 (5): 576–588. doi: 10.1159/000049840
15. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med.* 2013; 79 (13): PB1. doi: 10.1055/s-0033-1351946
16. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F., Colgan R., DeMurli G.P., Drekonja D., Eckert L.O., Geerlings S.E., Köves B., Hooton T.M., Juthani-Mehta M., Knight S.L., Saint S., Schaeffer A.J., Trautner B., Wullt B., Siemieniuk R. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68 (10): e83–e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121

**Сведения об авторах:**

**Николай Константинович Никифоровский**, д.м.н., проф., e-mail: nk.nikiforovsky@yandex.ru  
**Елена Александровна Степанькова**, д.м.н., проф., e-mail: ea-stepankova@yandex.ru  
**Анастасия Олеговна Сухорукова**, ORCID:0000-0002-2518-7831, e-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Nikolai K. Nikiforovsky**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: nk.nikiforovsky@yandex.ru  
**Elena A. Stepankova**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: ea-stepankova@yandex.ru  
**Anastasia O. Suhorukova**, ORCID:0000-0002-2518-7831, e-mail: anastasiasukhoruckova@yandex.ru

*Поступила в редакцию 16.06.2020*  
*После доработки 21.07.2020*  
*Принята к публикации 28.07.2020*

*Received 16.06.2020*  
*Revision received 21.07.2020*  
*Accepted 28.07.2020*

## Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы)

Д.А. Новотный<sup>1</sup>, Н.Г. Жукова<sup>2</sup>, Л.П. Шперлинг<sup>1</sup>, В.А. Столярова<sup>2</sup>, И.А. Жукова<sup>2</sup>,  
А.Е. Агашева<sup>2</sup>, С.В. Штаймец<sup>2</sup>, О.А. Дружинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Областной центр экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии  
630099, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Резюме

Представлен обзор публикаций по витамину D, его роли в развитии и патогенезе хронических заболеваний нервной системы. **Предмет:** зависимость развития хронических заболеваний нервной системы от уровня витамина D. **Методы:** поиск статей в базе данных PubMed, а также через отечественные электронные ресурсы по тегам vitamin D (витамин D), brain diseases (заболевания головного мозга), chronic nervous system diseases (хронические заболевания нервной системы), Parkinson's disease (болезнь Паркинсона), Alzheimer's disease (болезнь Альцгеймера), multiple sclerosis (рассеянный склероз), schizophrenia (шизофрения). **Результаты.** Витамин D, будучи стероидным гормоном, оказывает стимулирующее влияние на мозговую активность как у эмбриона, так и у взрослого индивида; регулирует деятельность нейронных кругов, а также двигательное и эмоциональное поведение. Низкие уровни витамина D в плазме крови обнаружены у пациентов с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, шизофренией, расстройством аутистического спектра и при нарушениях сна. **Обсуждение.** Данные представленных современных исследований противоречивы, необходимо дальнейшее изучение значимости гиповитаминоза витамина D для манифестации хронических заболеваний нервной системы и их прогрессирования, а также эффективности препаратов витамина D у пациентов с хронической патологией нервной системы.

**Ключевые слова:** витамин D, заболевания головного мозга, хронические заболевания нервной системы, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Автор для переписки:** Новотный Д.А., e-mail: hellpost@yandex.ru

**Для цитирования:** Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Столярова В.А., Жукова И.А., Агашева А.Е., Штаймец С.В., Дружинина О.А. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 24–37. doi: 10.15372/SSMJ20200503

## Vitamin D (steroid hormone) and the nervous system diseases (literature review)

D.A. Novotny<sup>1</sup>, N.G. Zhukova<sup>2</sup>, L.P. Shperling<sup>1</sup>, V.A. Stolyarova<sup>2</sup>, I.A. Zhukova<sup>2</sup>,  
A.E. Agasheva<sup>2</sup>, S.V. Shtaimets<sup>2</sup>, O.A. Druzhinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Center of Extrapyraxidal Diseases with the Cabinet of Botulinum Therapy.  
630099, Novosibirsk, Serebrennikovskaya str., 42

<sup>2</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moscow highway, 2

### Abstract

The present review aims to summarize the activities of vitamin D effects on the nervous system and to clarify a vitamin D role in brain diseases, in the pathogenesis or as a serum biomarker for the disease development and severity. **Objective:** correlation between chronic nervous system diseases and vitamin D level. **Methods:** a literature research in PubMed

and in Russian electronic resources by keywords: vitamin D, brain diseases, chronic nervous system diseases. **Results.** Vitamin D as a neurosteroid hormone stimulates cerebral activity in both adult and embryonic brain regulates the activity of neural circuits which are responsible for locomotor, reward-dependent and emotional behavior. Patients with autism spectrum disorders, schizophrenia, Alzheimer disease, multiple sclerosis, Parkinson disease and sleep disorders have been shown to have low level of vitamin D. **Discussion.** Data are controversial, a further study of vitamin D hypovitaminosis significance is essential for the nervous system chronic diseases manifestation and evaluation of the vitamin D dietary supplement efficiency in patients with the nervous system pathology.

**Keywords:** vitamin D, brain diseases, chronic nervous system diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Novotny D.A., e-mail: hellpost@yandex.ru

**Citation:** Novotny D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P., Stolyarova V.A., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Shtaimets S.V., Druzhinina O.A. Vitamin D (steroid hormone) and the nervous system diseases (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 24–37. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200503

## Введение

Как стероидный гормон, витамин D впервые был описан в 1922 г., когда Е.Е. McCollum et al. доказали, что употребление в пищу печени трески способно излечить от рахита [1]. Тогда же было установлено, что витамин D образуется в коже при инсоляции [2]. В течение всего XX в. исследователи изучали роль витамина D в регуляции кальциевого и фосфорного метаболизма [1]. Доказано, что главное назначение активного витамина D – это контроль обмена кальция и фосфора в тонком кишечнике, а изменения содержания этих микроэлементов трактовались недостаточностью витамина D и корректировались его препаратами [3]. Наблюдения последующих лет показали, что витамин D модулирует транскрипцию сотен генов [4], контролирует развитие головного мозга в эмбриогенезе и его функционирование у взрослых, а также участвует в формировании иммунного ответа [5, 6]. В исследованиях на животных моделях продемонстрировано, что витамин D принимает участие в регуляции синаптической нейропластичности, нейропротекции, дофаминергической активности посредством взаимодействия с нейронными кругами [7, 8]. Низкий уровень витамина D выявлен у пациентов с нейродегенеративными и нейровоспалительными заболеваниями, что навело на мысль о возможной его роли в патогенезе данных состояний [9–11].

**Витамин D.** Ультрафиолетовые лучи спектра В (UVB) относятся к средневолновому (315–280 нм) диапазону ультрафиолетового излучения с частотой 0,952–1,07 ПГц, при этом количество энергии на фотон составляет 3,94–4,43 эВ [12]. Под действием UVB содержащийся в коже 7-дегидрохолестерин превращается в превитамин D<sub>3</sub>,

который затем изомеризуется с образованием витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола), впоследствии гидроксилируемого ферментами системы цитохрома P450 с образованием активной формы витамина D [13, 14]. На первой стадии, в печени, витамин D<sub>3</sub> превращается в 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, на второй стадии с участием 1-альфа-гидроксилазы (в почках, простате, плаценте, головном мозге и иммунокомпетентных органах) образуется 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальцитриол), который и является активной формой витамина D [15]. Важно отметить, что процесс образования кальцитриола в почках является эндокринным и регулируется паратгормоном [16], тогда как внепочечное образование 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> регулируется провоспалительными цитокинами, в частности, гамма-интерфероном [17]. Активный витамин D, образовавшийся в почках (интратренальный), играет ключевую роль в поддержании кальций-фосфорного гомеостаза, тогда как экстратренальный регулирует пролиферацию клеток, которые отвечают за экспрессию 1-альфа-гидроксилазы [18].

Примечательно, что в рамках иммунной системы витамин D работает как фактор роста Т-лимфоцитов, модулируя иммунный ответ при патологических состояниях. В головном мозге витамин D регулирует процессы морфологии и физиологии как на уровне эмбриона, так и у взрослой особи, а также отвечает за онтогенез [19, 20]. Таким образом, витамин D является нейрорактивным стероидным гормоном.

Если говорить о геномных и внегеномных влияниях витамина D, то следует упомянуть ряд процессов, без которых не будет полного понимания данного вопроса. Известно, что он взаимодействует как с ядерными рецепторами витамина D (vitamin D receptor, VDR), так и с поверхностными

ми, которые представлены белком, ассоциированным с мембраной клетки и обеспечивающим быстрое связывание стероидов (membrane-associated rapid response steroid binding, MARRS). Далее, VDR образует гетеродимер с рецептором ретиновой кислоты (retinoic acid receptor, RXR), который взаимодействует с элементами отклика на витамин-D (vitamin D response elements, VDRE), располагающимися в промоторных участках ряда генов. Комплекс «витамин D/VDR/RXR/VDRE» как активирует, так и подавляет многие гены. Показано стимулирующее действие в отношении кальбиндина (кальций-связывающий белок), кателецидина (антимикробный пептид) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), а ингибированию подвергаются процессы транскрипции паратгормона и 1-альфа-гидроксилазы [21].

Внегеномная активность заключается в повышении тока ионов кальция через кальциевые каналы L-типа, усиление высвобождения кальция из внутриклеточных хранилищ и регуляции активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, протеинкиназы C и ряда других киназ [19].

В то время как вышеописанный метаболизм витамина D является принятым и установленным, до сих пор обсуждаются референсные значения его содержания [22]. Рекомендованные значения в настоящее время основываются на показателях, имеющих прямое отношение к структуре костной ткани, что в свою очередь непосредственно связано с количеством паратгормона в плазме. Естественно, при этом не учитываются свойства витамина D как иммуномодулятора, которые были открыты позже. Хотя действие витамина D на иммунную систему доказано, пока еще нет общего понимания, каковы нижние границы его концентрации, после которых возникает нарушение иммуномодуляции [22, 23].

В то же время, несмотря на определенную роль витамина D в развитии головного мозга, по-прежнему нет данных о том, какой его уровень является оптимальным для церебрального функционирования. Более того, у лиц с низким содержанием витамина D может не быть никаких симптомов, равно как и патологических последствий такого состояния, что уже предполагает необходимость пересмотра имеющихся референсных значений [24].

Для диагностики дефицита витамина D необходимо определять уровень в плазме крови 25-гидроксивитамина D. Нормальные показатели находятся в пределах 30–90 нг/мл (75–225 нмоль/л), при этом резорбция кальция и секреция паратгормона представлены минимальными значениями, а процессы всасывания кальция стабильны [25, 26]. Гиповитаминоз витамина D представлен тре-

мя категориями: недостаточность (20–29,99 нг/мл), дефицит (менее 20 нг/мл), тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл) [22]; у 10 % представителей европейской популяции наблюдается тяжелый дефицит, у 25 % – дефицит и у 35 % – недостаточность витамина D [27–33]. С возрастом его содержание в организме достоверно снижается, при этом у женщин в менопаузе показатель дефицита выше. Так, лишь у 3,5 % женщин отмечено нормальное содержание витамина D, у 31,6 % наблюдается гиповитаминоз, у 47,3 % – недостаточность, а у 17,6 % – выраженный дефицит [34].

К факторам риска гиповитаминоза D относят снижение синтеза витамина D в коже, в частности, при гиперпигментации, использовании кремов с УФ-фильтрами, темном цвете кожи (в том числе при наличии загара), старении кожи, в зимнее время и при уменьшении светового дня; недостаточность витамина D формируется также при уменьшении его поступления с пищей [35], при нарушении функции почек, печени и кишечника [36, 37]. К нарушению синтеза витамина D приводят избыточная масса тела, длительный прием антиретровирусных и противосудорожных препаратов [38–40]. По мере снижения его содержания существенно повышается риск остеопоротических переломов [41, 42]. В ряде исследований показано уменьшение концентрации витамина D у здоровых индивидов безотносительно к возрасту, этническим факторам и географической локации [22]. Также у лиц с разным уровнем витамина D выявлены воспалительные, аутоиммунные, инфекционные и неврологические заболевания с различными генетическими вариантами энзимов метаболизма витамина D [43–53].

Таким образом, можно сделать заключение, что исторически витамину D отводилась важная роль, хотя длительное время его использовали в основном для лечения заболевания, проявляющегося своеобразным изменением костей у детей (рахита). Несмотря на имеющиеся данные о геномных и внегеномных влияниях витамина D, его участия в нейрогенезе, иммунных реакциях, пока нет окончательного понимания, как происходят эти процессы. Поэтому важным и актуальным является дальнейшее изучение витамина D и определение его места в неврологической практике, в частности, у возрастной группы пациентов с хроническими заболеваниями нервной системы.

**Витамин D и функции головного мозга.** Белки, которые участвуют в синтезе и метаболизме витамина D, равно как и VDR, широко представлены в головном мозге эмбриона и взрослого человека [54, 55], в большом количестве – в коре, миндалине, таламусе и гиппокампе [56]. В черной субстанции обнаружена активность

1-альфа-гидроксилазы. Нейроны и микроглия синтезируют витамин D, который локально участвует в паракринных и аутокринных реакциях, регулирует дифференцировку, пролиферацию и собственное существование в этих клетках [55]. Показана роль витамина D в развитии головного мозга [12]. Витамин D влияет на экспрессию множества протеинов, которые, в свою очередь, участвуют в процессах синаптической пластичности (в частности, белок 43, ассоциированный с ростом нейронов), поддержании цитоскелета (нейрофиламенты, тубулин, микротубулин-ассоциированный белок) и регуляции молекулярного транспорта клеточных органелл (креатинкиназа, кинезин, динактин, сигнальные белки) [7, 55, 57].

G. Grecksch et al. показали, что низкий уровень витамина D у самок крыс способствует продолжительным изменениям в структуре и функционировании головного мозга [58]. Эти изменения приводят к нарушению архитектоники головного мозга, включая увеличение размеров боковых желудочков и уменьшение толщины кортикального слоя, а также снижение экспрессии нейротрофина [58, 59]. Кроме того, пренатальный дефицит витамина D проявляется нарушением процессов обучения и формирования памяти [58, 60]. Наконец, действия нейротрофина 3-го типа (нейротрофический фактор человека) и глиального фактора роста нейронов опосредованно регулируются витамином D [55, 61]. В экспериментах *in vitro* показано, что витамин D участвует в процессах дифференцировки дофаминергических нейронов, изменяет экспрессию ферментов метаболизма дофамина, а именно тирозингидроксилазы и катехол-О-метилтрансферазы [8]. Исследования *in vivo* подтвердили, что недостаточность витамина D влияет на процессы регуляции дофаминергической передачи [62].

Витамин D участвует в нейропротекции как прямо, так и опосредованно. Он предупреждает эксайтотоксическое повреждение путем увеличения уровня цитоплазматического кальция, регулируя работу кальциевых каналов и синтез кальций-связывающих белков кальбиндина и парвальбумина, оказывает противовоспалительное действие за счет деактивации провоспалительных цитокинов и торможения синтеза оксида азота, что имеет место при нейродегенеративных заболеваниях и при ишемии. Также витамин D регулирует синтез гамма-глутамил-транспептидазы, тем самым подавляя окислительный стресс в нейронах и микроглии [63–65]. Наконец, витамин D осуществляет регуляцию фактора роста нейронов посредством снижения эксайтотоксичности, а также оказывает влияние на глиальный нейротрофический фактор, который, в свою оче-

редь, предупреждает развитие ишемии и защищает от токсических эффектов [60].

Kiraly S.J. et al. показали, что витамин D участвует на физиологическом уровне в регуляции трансмиссии в нейронных кругах, отвечающих за двигательную активность, эмоциональное поведение и мышление [66]. Мотивация, поощрение, аддиктивное (зависимое) поведение и двигательные функции напрямую связаны с дофаминергической системой, на деятельность которой влияет витамин D [43]. Известно, что дофамин образуется в нейронах черной субстанции и в области вентральной покрышки, далее воздействует на стриатум, прилежащее ядро и префронтальную кору. Нигростриарный путь отвечает за двигательную функцию, в то же время путь «вентральная покрышка – область прилежащего ядра – префронтальная кора» регулирует систему мотивации и вознаграждения [67–69]. Повышение экспрессии VDR в стриатуме мышей сопровождается ростом мотивации и повышением физической активности, а также способствует изменению поведения на зависимое от вознаграждения. Кроме того, избыточная экспрессия VDR выявлена в прилежащем ядре и префронтальной коре [55, 70, 71]. Далее было установлено, что витамин D опосредованно восстанавливает дофаминергический моторный путь за счет нейротрофического действия [72]. В подтверждение вышесказанному блокирование VDR у мышей приводило к нарушению локомоторных функций [73]. Наконец, наличие VDR в лимбических структурах, включая гиппокамп, миндалину и префронтальную кору, позволяет предположить, что витамин D может быть связан с регуляцией настроения и эмоционального поведения [74].

Эффекты витамина D на когнитивные функции базируются на нескольких механизмах, включая индукцию нейропротекции, модуляцию окислительного стресса, регуляцию кальциевого гомеостаза и подавление воспаления. VDR и 1-альфа-гидроксилаза в большом количестве представлены в гиппокампе и коре, т.е. в тех зонах, которые отвечают за процессы планирования, обработки информации и формирования памяти [75, 76]. Витамин D влияет на образование ряда нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, дофамин, серотонин [77–79], а также опосредованно снижает воспаление внутренней стенки капилляров, проявляет антигипертензивное действие, в частности, воздействуя на ренин-ангиотензиновую систему, корректирует дислипидемические нарушения [9].

Таким образом, витамин D обладает нейротропным действием, в том числе через свои цереброваскулярные эффекты – за счет синергиз-



ма с полиненасыщенными жирными кислотами, фолатами, селеном, холином; также оказывает самостоятельное нейротрофическое и нейропротекторное действие, при этом является неотъемлемой частью нейроэндокринной регуляции центральной нервной системы.

**Витамин D и неврологические заболевания.** Есть множество признаков, указывающих на взаимосвязь низкого уровня витамина D и когнитивных нарушений, особенно у возрастной группы пациентов [49, 80, 81].

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующая нейродегенеративная патология, характеризуется нарушением когнитивных функций и поведенческими расстройствами. Поскольку эффективного лечения пока нет, актуальными являются поиски методов предупреждения раннего начала болезни и снижения степени ее прогрессирования. В таком контексте необходимы биомаркеры, указывающие на риск развития БА, в связи с чем были отобраны несколько молекул [82–87], среди которых особое внимание уделено витамину D [9, 87]. Биологические механизмы, указывающие на эту связь, основаны на участии витамина D в процессах формирования и выведения бета-амилоида, патологическое накопление которого лежит в основе патогенеза БА [88]. Тем не менее исследования, указывающие на связь между дефицитом витамина D и когнитивными нарушениями, имеют ряд серьезных ограничений. К ним относятся и перекрестный дизайн исследований, и относительно небольшое число участников, и недостаточная чувствительность когнитивных тестов. Согласно имеющимся данным, при БА у большей части пациентов выявлен низкий уровень витамина D [89–94], однако полученные сведения весьма противоречивы [95, 96]. Пять интервенционных исследований показали отсутствие влияния приема витамина D на развитие БА в независимости от того, принимался он отдельно или вместе с другими нутриентами [68, 97–100], в то же время добавление витамина D к широко используемому для лечения БА мемантину оказывало более значимый клинический эффект, чем монотерапия препаратом [101].

Таким образом, нельзя утверждать, что низкий уровень витамина D может быть фактором риска БА. Также нет очевидных доказательств потенциальной роли витамина D в качестве биомаркера, предупреждающего развитие БА.

**Болезнь Паркинсона.** Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется наличием гипокинезии, тремора, ригидности, а на развернутых стадиях – присоединением постуральной неустойчивости [102, 103]. Низкий уровень

витамина D в плазме крови выявляется у большинства больных БП [104–106], и, как показали исследования, выраженность такого снижения может рассматриваться в качестве предиктора или фактора риска БП [107] и зависит от степени тяжести заболевания [72, 108]; на более поздних стадиях БП у больных превалирует дефицит витамина D [105]. Исходя из этого, было сделано предположение, что содержание витамина D может быть важным биомаркером БП. В ряде исследований назначение витамина D пациентам с БП показало улучшение постуральной функции [10]. Кроме того, есть данные, что кальцитриол способствует повышению секреции дофамина в пораженном стриатуме крыс [109], а также обладает нейропротекторным действием. Так, назначение крысам витамина D в дозе 0,3 или 1,0 мкг/кг ежедневно на протяжении 8 суток в модели нейротоксичности метамфетамина приводило к увеличению содержания дофамина в черной субстанции и полосатом теле, что явилось прямым указанием на восстановление функции дофаминергических нейронов [110]. Кроме того, витамин D восстанавливает активность тирозингидроксилазы полосатого тела и черной субстанции, а также увеличивает уровень глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) [111]. Однако другие исследования показали противоположные результаты [10, 112]. Надо отметить, что не все свойства витамина D могут быть отслежены у пациентов с БП ввиду степени выраженности их двигательных расстройств и гастроинтестинальных проблем, которые приводят к нарушению всасывания витамина D. Более того, нет внятного объяснения, как именно влияет низкий уровень витамина D на биологические процессы у пациентов с БП, хотя его воздействие на дофаминергическую систему доказано [8, 43, 62, 113].

Таким образом, имеющиеся данные неоднозначны, для более полного понимания вопроса необходимы масштабные исследования.

**Рассеянный склероз.** Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое поражает миелиновую оболочку нервных волокон головного и спинного мозга. Этиология включает в себя генетические факторы, а также факторы окружающей среды, в том числе дефицит витамина D [114]; у пациентов с РС его содержание снижено [6, 115, 116]. Известно, что РС гораздо реже встречается в южных широтах [117]. Было сделано предположение, что ультрафиолетовое излучение может снизить риск развития РС также вследствие синтеза витамина D в коже [118]. Показано, что прием витамина D может снизить риск РС [119]; поскольку характер

исследований был наблюдательным, осталось неясным, действительно ли его дефицит может способствовать развитию заболевания. Добавим, что не все работы дали однозначные результаты [120]: так, интервенционные исследования по оценке эффектов витамина D у пациентов с РС потерпели неудачу в связи с некоторыми ограничениями, в частности из-за короткого периода наблюдения [6]. Особенности обмена при РС сопряжены с генетическими вариантами метаболизма витамина D [49, 121].

Таким образом, хотя действие витамина D на иммунную систему может быть рассмотрено в плане участия патогенезе РС, убедительных доказательств роли снижения его содержания нет.

**Расстройства аутистического спектра.** Расстройства аутистического спектра (РАС) – группа нейроонтогенетических расстройств, характеризующихся нарушениями социального поведения, коммуникативными нарушениями и двигательными стереотипиями. Хотя этиология РАС до сих пор не ясна, некоторые генетические факторы и факторы окружающей среды, включая дефицит витамина D, могут вносить вклад в их развитие [122]. Так, в ряде работ показано уменьшение содержания витамина D у детей с РАС [123–128]. Тем не менее описаны и прямо противоположные результаты [129–131]. Метаанализ [132], включавший 870 пациентов с РАС и контрольную группу из 782 человек, показал, что в первой группе уровень витамина D был значительно ниже, чем во второй, что позволило авторам предположить связь между содержанием витамина D и степенью выраженности РАС. Важно отметить те исследования, где пациенты с РАС получали витамин D в качестве добавки [133]. Соотнеся имеющиеся данные по биологическим механизмам влияния витамина D на нервную систему, некоторые авторы предположили, что недостаток витамина D может провоцировать развитие РАС [132, 134, 135]. В связи со сказанным выше, важным является проведение рандомизированных контролируемых исследований для более глубокого понимания роли витамина D в развитии РАС.

**Витамин D и нарушение сна.** Расстройства сна включают в себя любые нарушения, которые затрагивают сон: инсомния, нарушения дыхания во сне, гиперсомния, нарушение циркадных ритмов, парасомнии и связанные со сном двигательные расстройства. В последние десятилетия нарушения сна стали массовыми по всему миру [136, 137]. Эпидемиологические исследования показали связь между гиповитаминозом D и риском развития расстройств сна, в регуляции которого витамин D играет важную роль [138]. Действительно, зоны мозга, регулирующие сон,

такие как гипоталамус, префронтальная кора и черная субстанция, содержат большое количество VDR. Более того, гиповитаминоз D связан с развитием симптомов слабости и хронической неспецифической боли, что также соотносится с нарушениями сна. Наконец, есть эпидемиологические данные, которые указывают на улучшение качества сна при употреблении витамина D [139, 140]. С одной стороны, это подтверждает роль витамина D при расстройствах сна, однако данные противоречивы [141]. Дальнейшие исследования, возможно, смогут прояснить роль витамина D при расстройствах сна.

**Витамин D и шизофрения.** Шизофрения представляет собой хроническое нейропсихиатрическое заболевание, которое характеризуется позитивными и негативными симптомами, включая галлюцинации, депрессию и когнитивные нарушения. Шизофрения связана с несколькими факторами, включая общие и редкие генетические варианты, так же как и ряд факторов окружающей среды, в том числе гиповитаминоз D [142]. Как уже упоминалось выше, VDR широко представлены в головном мозге, включая дофаминергические зоны, которые вовлекаются в патологический процесс при шизофрении [113]. Недавнее ширококомасштабное исследование, проведенное в Дании, показало связь между неонатальным уровнем витамина D и риском развития шизофрении [142]. Тем самым подтверждена гипотеза, что дефицит витамина D матери является фактором риска для развития шизофрении у ребенка. Обнаружена зависимость между уменьшением содержания витамина D и тяжестью негативных симптомов у 20 пациентов с ранним началом шизофрении [143]. Метаанализ 19 исследований, в которых приняло участие 2804 больных шизофренией, выявил у подавляющего большинства дефицит витамина D (более 65 %) [144].

Тем не менее механизмы, связывающие низкий уровень витамина D и развитие шизофрении, до сих пор остаются неизвестными, и требуются дальнейшие исследования для большего понимания сути проблемы.

## **Заключение**

Если отталкиваться от исторических данных, то изначально витамину D отводилась роль с акцентом на метаболизм костной ткани. Только благодаря крупным исследованиям последних лет данная предвзятость была пересмотрена и аннулирована. Доказана роль витамина D в развитии центральной нервной системы, участии его в процессах синаптической пластичности, нейропротекции и дофаминергической регуляции, а

также в работе нейронных кругов. Установлено присутствие большого числа VDR в нейронах и клетках глии. Отмечена экспрессия генов метаболизма витамина D в головном мозге. Также показано активизирующее действие витамина D на синтез астроцитами NGF и GDNF. Описаны биологические механизмы влияния витамина D на когнитивные функции. Показана связь между уровнем витамина D и наличием нейродегенеративных и нейровоспалительных расстройств. Будучи нейроактивным стероидным гормоном, витамин D может рассматриваться в качестве резерва при нейрореабилитации, нейропротекции и иммунотерапии. Тем не менее необходимы рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для понимания роли витамина D в контексте хронических заболеваний нервной системы, в том числе для возможной превентивной терапии.

### Список литературы / References

1. McCollum E.F., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G., Pitz W., Bunting R.W. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (19): E8. doi: 10.1111/j.1753-4887.1975.tb07097.x
2. de Luca H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKey Reports.* 2014; 3: 479. doi: 10.1038/bonekey.2013.213
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1984. 495 с.
4. Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Storchkova L.S. Microelementosis of human: ethiology, classification, organopathology. Moscow: Meditsina, 1984. 495 p. [In Russian].
4. Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laparriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorum A., Lallemand B., Zhang R., Mader S., White J.H. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1, 25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 2685–2695. doi: 10.1210/me.2005-0106
5. Sharif K., Sharif Y., Watad A., Yavne Y., Lichtbroun B., Bragazzi N.L., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: more than an association. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80 (3): e12991. doi: 10.1111/aji.12991
6. Ali A., Cui X., Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 175: 108–118. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12
7. Eyles D., Almeras L., Benech P., Patatian A., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103 (3–5): 538–545. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.096
8. Pertile R.A., Cui X., Eyles D.W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 2016; 333: 193–203. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.07.020
9. Łukaszyk E., Bień-Barkowska K., Bień B. Cognitive functioning of geriatric patients: is hypovitaminosis d the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients.* 2018; 10 (8): E1104. doi: 10.3390/nu.10081104
10. Hiller A., Murchison C.F., Lobb B.M., O'Connor S., O'Connor M., Quinn J.F. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: does age matter? *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637
11. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 14: 35–45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014
12. Faurischou A., Schuster S., Kiess W., Bogh M.K., Philipsen P.A., Wulf H.C. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: A randomized clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (2): 391–395. doi:10.1111/j.1365-2133
13. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29: 664–673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
14. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29 (12): 664–673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
15. Hewison M., Adams J.S. Extrarenal 1 $\alpha$ -hydroxylase. In: Vitamin D. Ed. D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. San Diego: Academic Press, 2011; 777–804.
16. Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa A.D. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018; 72: 87–95. doi: 10.1159/000486536
17. Rochel N., Molnár F. Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 22–35. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.046
18. Shoenfeld Y., Giacomelli R., Azrielant S., Berardicurti O., Reynolds J.A., Bruce I.N. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17 (1): 19–23. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.004
19. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J.J., Eyles D. Vitamin D and the brain: genomic and non-

- genomic actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 131–143. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.035
20. Eyles D.W., Burne T.H., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front. Neuroendocrinol.* 2013; 34 (1): 47–64. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001
21. Carlberg C. Genome-wide (over) view on the actions of vitamin D. *Front. Physiol.* 2014; 5: 167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167
22. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
23. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: is it time to change the reference value? *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2017; 47 (4): 508–510.
24. Rahman A., Al-Taiar A., Shaban L., Al-Sabah R., Al-Harbi A., Mojiminiyi O. Plasma 25-hydroxy vitamin D is not associated with either cognitive function or academic performance in adolescents. *Nutrients.* 2018; 10 (9): E1197. doi: 10.3390/nu10091197
25. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (3): 353–373. doi: 10.4065/81.3.353
26. Bichoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich Th., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84 (1): 18–28. doi: 10.1093/ajcn/84.1.18
27. Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С., Учакина Р.В., Ефименко М.В., Вьюшков К.К., Белова Н.В., Целых Е.Д., Супрун С.В., Козлов В.К. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровая семья – 21 век.* 2014; 4 (3): 23–35. doi: 10.12737/20121
- Evseeva G.P., Tsekh O. Yu., Tokareva N. S., Uchakina R. V., Efimenko M.V., V'yushkov K.K., Belova N.V., Tselikh E.D., Suprun S.V., Kozlov V.K. Vitamin D supply of children and teenagers in Amur river region. *Zdorovaya sem'ya – 21 vek = Healthy Family – 21 century.* 2014; 4 (3): 23–35. [In Russian]. doi: 10.12737/20121
28. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Звонкова Н.Г. Витамин D – новый взгляд на роль в организме: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 104 с.
- Zaharova I.N., Borovik T.E., Tvorogova T.M., Dmitrieva Yu.A., Zvonkova N.G. Vitamin D – a new view on the role in the organism: Tutorial. Moscow, 2014. 104 p. [In Russian].
29. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О misconceptions и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. 693 с.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamines and minerals – between Scilla and Haribda. About misconceptions and other beasts. Moscow, 2013. 693 p. [In Russian].
30. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., Chen T.C., Mathieu J., Holick M.F. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and new born infants. *Clin. Pediatr. (Phila.).* 2007; 46: 42–44. doi: 10.1177/0009922806289311
31. Holick M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 (2): 73–78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
32. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children, NHANES 2001–2004. *Pediatrics.* 2009; 124: 362–370. doi: 10.1542/peds.2009-0051
33. Beghin L., Huybrechts I., Vicente-Rodriguez G., Henauw S.D., Gottrand F., Gonzales-Gross M., Dal-longeville J., Sjostrom M., Leclercq C., Dietrich S., Castillo M., Plada M., Molnar D., Kersting M., Gilbert C.C., Moreno L.A. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch. Public Health.* 2012; 70 (1): 14. doi: 10.1186/0778-7367-70-14
34. Шишкова В.Н. Прием витамина D пожилыми людьми или женщинами в постменопаузе: обновление рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2013). *Фарматека.* 2013; 5-13: 39–42.
- Shishkova V.N. Vitamin D supplement in elder people and women in postmenopause: the renewal of European society recommendations of clinical and economical aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO, 2013). *Farmateka = Pharmateca.* 2013; (5-13): 39–42. [In Russian].
35. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology, 3rd Edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2001. 1009–1028. doi: 10.1038/nrendo.2017.31
36. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754
37. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and 1.25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008; 74: 170–179. doi: 10.1038/ki.2008.101
38. Bodnar L.M., Catov J.M., Roberts J.M., Simhan H.N. Pregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J. Nutr.* 2007; 137: 2437–2442. doi: 10.1093/jn/137.11.2437

39. Xu Z., Jing X., Li G., Sun J., Guo H., Hu Y., Sun F., Wen X., Chen F., Wang T., Lu X.P. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure*. 2019; 71: 60–65. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.009
40. Calza L., Borderi M., Granozzi B., Malosso P., Pancaldi L., Bon I., Re M.C. Vitamin D insufficiency is associated with subclinical atherosclerosis in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy. *HIV Res. Clin. Pract.* 2019; 20 (6): 131–139. doi: 10.1080/25787489.2020.1724749
41. Скрипникова И.А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2012; 1: 34–37.
- Skripnikova I.A. Diagnosis, treatment and prevention vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012; 1: 34–37. [In Russian].
42. Hoel D.G., Berwick M., Gruijl F.R., Holick M.F. The risk and benefit of sun exposure. *Dermatoendocrinology*. 2016; 8: e1248325. doi: 10.1080/19381980.2016.1248325
43. Trinko J.R., Land B.B., Solecki B.W., Wickham R.J., Tellez L.A., Maldonado-Aviles J., de Araujo I.E., Addy N.A., DiLeone R.J. Vitamin D3: a Role in dopamine circuit regulation, diet-induced obesity, and drug consumption. *eNeuro*. 2016; 3 (2): ENEURO.0122–15.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0122-15.2016
44. Lin Z., Li W. The role of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (11): 1242–1261. doi: 10.2174/1568026615666150915111557
45. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K., Pizot C., Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (12): 986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1
46. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic erythematosus lupus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): E2355. doi: 10.3390/ijms19082355
47. Moretti R., Morelli M.E., Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2245. doi: 10.3390/ijms19082245
48. Bivona G., Agnello L., Pivetti A., Milano S., Scazzone C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: true or fake? *Clin. Chim. Acta.* 2016; 458: 115–119. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.026
49. Agnello L., Scazzone C., Lo Sasso B., Bellia C., Bivona G., Realmuto S., Brighina F., Schillaci R., Ragonese P., Salemi G., Ciaccio M. VDBP, CYP27B1 and 25-hydroxyvitamin D gene polymorphism analyses in a group of sicilian multiple sclerosis patients. *Biochem. Genet.* 2017; 55 (2): 183–192. doi: 10.1007/s10528-016-9783-4
50. Miller J.W., Harvey D.J., Beckett L.A., Green R., Tomaszewski Farias S., Reed B.R., Olichney J.M., Mungas D.M., DeCarli Ch. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multi-ethnic cohort of older adults. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (11): 1295–1303. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2115
51. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015; 15 (11): 953–963. doi: 10.2174/1389557515666150519110830
52. Scazzone C., Agnello L., Ragonese P., Lo Sasso B., Bellia C., Bivona G., Schillaci R., Salemi G., Ciaccio M. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J. Neurosci. Res.* 2018; 96 (2): 297–304. doi: 10.1002/jnr.24133
53. Bivona G., Agnello L., Scazzone C., Lo Sasso B., Bellia C., Ciaccio M. Procalcitonin and community-acquired pneumonia (CAP) in children. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451 (Pt. B): 215–218. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.031
54. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 29 (1): 21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
55. De Abreu F.D.A., Eyles D., Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (1): 265–277. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023
56. Stumpf W.E., Sar M., Clark S.A., DeLuca H.F. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science*. 1982; 215 (4538): 1403–1405. doi: 10.1126/science.6977846
57. Almeras L., Eyles D., Benech P., Laffite D., Villard C., Patatian A., Boucraut J., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics*. 2007; 7 (5): 769–780. doi: 10.1002/pmic.200600392
58. Grecksch G., Rüttrich H., Höllt V., Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (1): 258–264. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.004
59. Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., McGrath J., Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003; 118 (3): 641–653. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
60. Groves N.J., McGrath J.J., Burne T.H. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 117–141. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105557
61. Gezen-Ak D., Dursun E., Yilmazer S. The effect of vitamin D treatment on nerve growth factor (NGF)

- release from hippocampal neurons. *Arch. Neuropsychiatry*. 2014; 51: 157–162. doi: 10.4274/npa.y7076
62. Pertile R.A.N., Cui X., Hammond L., Eyles D.W. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J*. 2018; 32 (2): 819–828. doi: 10.1096/fj.201700713R
63. Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., Langub M.C., Landfield P.W., Porter N.M. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with down-regulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J. Neurosci*. 2001; 21 (1): 98–108. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-01-00098.2001
64. Garcion E., Sindji L., Montero-Menei C., Andre C., Brachet P., Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Glia*. 1998; 22 (3): 282–294.
65. Garcion E., Sindji L., Leblondel G., Brachet P., Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem*. 1999; 73 (2): 859–866. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0730859.x
66. Kiraly S.J., Kiraly M.A., Hawe R.D., Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: Review. *Sci. World J*. 2006; 6: 125–139. doi: 10.1100/tsw.2006.25
67. Zhang P., Rhodes J.S., Jr G.T., Perez S.D., Southey B.R., Rodriguez-Zas S.L. Brain region-dependent gene networks associated with selective breeding for increased voluntary wheel-running behavior. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0201773. doi: 10.1371/journal.pone.0201773
68. Stein M.S., Scherer S.C., Ladd K.S., Harrison L.C. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D<sub>2</sub> followed by intranasal insulin in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis*. 2011; 26 (3): 477–484. doi: 10.3233/JAD-2011-110149
69. Burne T.H., Johnston A.N., McGrath J.J., Mackay-Sim A. Swimming behaviour and post-swimming activity in Vitamin D receptor knockout mice. *Brain Res. Bull*. 2006; 69 (1): 74–78. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.10.014
70. Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J. Affect. Disord*. 2016; 198: 1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022
71. Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L., Larson J., Michael Y.L., Millen A.E., Bueche M.N., Salmoirago-Blotcher E., Wassertheil-Smoller S., Brunner R.L., Ockene J.K., Liu S., Manson J.E. Vitamin D supplementation and depression in the women’s health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol*. 2012; 176 (1): 1–13. doi: 10.1093/aje/kwr482
72. Luo X., Ou R., Dutta R., Tian Y., Xiong H., Shang H. Association between serum vitamin D levels and Parkinson’s Disease: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2018; 9: 909. doi: 10.3389/fneur.2018.09
73. Luong V.Q.K., Nguyễn T.H.L. Vitamin D and Parkinson’s disease. *J. Neurosci. Res*. 2012; 90 (12): 2227–2236. doi: 10.1002/jnr.23115
74. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev*. 2009; 67 (8): 481–492. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.2.x
75. Laughlin G.A., Kritz-Silverstein D., Bergstrom J., Reas E.T., Jassal S.K., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Vitamin D insufficiency and cognitive function trajectories in older adults: the rancho bernardo study. *J. Alzheimers Dis*. 2017; 58 (3): 871–883. doi: 10.3233/JAD-161295
76. Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing «D» ecliptic? *Mol. Aspects Med*. 2008; 29 (6): 415–422. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001
77. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D neurosteroid and autism. *Physiol. Res*. 2017; 66 (3): 333–340. doi: 10.33549/physiolres.933721
78. Penckofer S., Byrn M., Adams W., Emanuele M.A., Mumby P.I., Kouba J., Wallis D.E. Vitamin D supplementation improves mood in women with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res*. 2017; 2017: 8232863. doi: 10.1155/2017/8232863
79. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulse behavior. *FASEB J*. 2015; 29 (6): 2207–2222. doi: 10.1096/fj.14-268342
80. Al-Amin M., Bradford D., Sullivan R.K.P., Kurniawan N.D., Moon Y., Han S.-H., Zalesky A., Burne T.H.J. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp*. 2019; 40 (2): 394–406. doi: 10.1002/hbm.24380
81. Sakuma M., Kitamura K., Endo N., Ikeuchi Y., Yokoseki A., Onodera O., Oinuma T., Sato K., Nakamura K., Narita I. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. *J. Bone Miner. Metab*. 2019; 37 (2): 368–375. doi:10.1007/s00774-018-0934-z
82. Wang X., Zhang S., Lin F., Chu W., Yue Sh. Elevated Galectin-3 levels in the serum of patients with Alzheimer’s Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Dement*. 2015; 30 (8): 729–732. doi: 10.1177/1533317513495107
83. Gao Q., Fan Y., Mu L.Y., Ma L., Song Z.-Q., Zhang Y.-N. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction. *J. Neurol. Sci*. 2015; 354 (1–2): 27–32. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.031
84. Guo L.H., Alexopoulos P., Perneckzy R. Heart-type fatty acid binding protein and vascular endothelial growth factor: cerebrospinal fluid biomarker candidates for Alzheimer’s disease. *Eur. Arch. Psychiatry*

*Clin. Neurosci.* 2013; 263 (7): 553–560. doi: 10.1007/s00406-013-0405-4

85. Agnello L., Bivona G., Lo Sasso B., Scazzzone C., Bazan V., Bellia C., Ciaccio M. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* 2017; 0 (13-14): 797–803. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018

86. Zinellu A., Sotgia S., Porcu P., Casu M.A., Bivona G., Chessa R., Deiana L., Carru C. Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 897–901. doi: 10.1515/CCLM.2011.121

87. Agnello L., Bivona G., Novo G., Scazzzone C., Muratore R., Levantino P., Bellia C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Heart-type fatty acid binding protein is a sensitive biomarker for early AMI detection in troponin negative patients: a pilot study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77 (6): 428–432. doi: 10.1080/00365513.2017.1335880

88. Patel P., Shah J. Role of Vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: a potential therapeutic target? *J. Chem. Neuroanat.* 2017; 85: 36–42. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.007

89. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A., Annweiler C., Beauchet O., Chaves P.H., Fried L., Kestenbaum B.R., Kuller L.H., Langa K.M., Lopez O.L., Kos K., Soni M., Llewellyn D.J. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014; 83 (10): 920–928. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755

90. Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (3): 296–302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765

91. Buell J.S., Dawson-Hughes B., Scott T.M., Weiner D.E., Dallal G.E., Qui W.Q., Bergethon P., Rosenberg I.H., Folstein M.F., Patz S., Bhadelia R.A., Tucker K.L. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology.* 2010; 74 (1): 18–26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bee7

92. Annweiler C., Llewellyn D.J., Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 33 (3): 659–674. doi: 10.3233/JAD-2012-121432

93. Feart C., Helmer C., Merle B., Herrmann F.R., Annweiler C., Dartigues J.F., Delcourt C., Samieri C. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement.* 2017; 13 (11):1207–1216. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003

94. Licher S., de Bruijn R., Wolters F.J., Zillikens M.C., Ikram M.A., Ikram M.K. Vitamin D and the risk of dementia: the Rotterdam study. *J. Alzheimer Dis.* 2017; 60 (3): 989–997. doi: 10.3233/JAD-170407

95. Olsson E., Byberg L., Karlström B., Cederholm T., Melhus H., Sjögren P., Kilander L. Vitamin

D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 105 (4): 936–943. doi: 10.3945/ajcn.116.141531

96. Karakis I., Pase M.P., Beiser A., Booth S.L., Jacques P.F., Rogers G., DeCarli C., Vasani R.S., Wang T.J., Himali J.J., Annweiler C., Seshadri S. Association of serum Vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: the Framingham heart study. *J. Alzheimer Dis.* 2016; 51 (2): 451–461. doi: 10.3233/JAD-150991

97. Przybelski R., Agrawal S., Krueger D., Engelke J.A., Walbrun F., Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (11): 1621–1628. doi: 10.1007/s00198-008-0619-x

98. Rossom R.C., Espeland M.A., Manson J.E., Dysken M.W., Johnson K.C., Lane D.S., LeBlanc E.S., Lederle F.A., Masaki K.H., Margolis K.L. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (12): 2197–2205. doi: 10.1111/jgs.12032

99. Moran C., Palumbo A., Bramham J., Moran A., Rooney B., de Vito G., Egan B. Effects of a six-month multi-ingredient nutrition supplement intervention of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, resveratrol, and whey protein on cognitive function in older adults: a randomised, double-blind, controlled trial. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2018; 5 (3): 175–183. doi: 10.14283/jpad.2018.11

100. Munoz-Fernandez S.S., Ivanauskas T., Lima Ribeiro S.M. Nutritional strategies in the management of Alzheimer Disease: systematic review with network meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (10): 897 e13–897.e30. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.015

101. Annweiler C., Hermann F.R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012; 25 (3): 121–127. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647

102. Bonnet A.M., Houeto J.L. Pathophysiology of Parkinson's disease. *Biomed. Pharmacother.* 1999; 53 (3):117–121. doi: 10.1016/S0753-3322(99)80076-6

103. Marsili L., Rizzo G., Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156 doi: 10.3389/fneur.2018.00156

104. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G., Chauviré V., Le Gall D., Inzitari M., Beauchet O. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (3): 139–150. doi: 10.1159/000318570

105. Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N., Rosen A., Triche S., Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (10): 1348–1352. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348

106. Sato Y., Kikuyama M., Ozumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson disease. *Neurology*. 1997; 49 (5): 1273–1278. doi: 10.1212/wnl.49.5.1273
107. Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Sääksjärvi K., Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67 (7): 808–811. doi: 10.1001/archneurol.2010.120
108. Ding H., Dhima K., Lockhart K.C., Locascio J.J., Hoising A.N., Duong K., Trisini-Lipsanopoulos A., Hayes M.T., Sohur U.S., Wills A.M., Mollenhauer B., Flaherty A.W., Hung A.Y., Mejia N., Khurana V., Gomperts S.N., Selkoe D.J., Schwarzschild M.A., Schlossmacher M.G., Hyman B.T., Sudarsky L.R., Growdon J.H., Scherzer C.R. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard biomarker study. *Neurology*. 2013. 81 (17): 1531–1537. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95818
109. Orme R.P., Bhargal M.S., Fricker R.A. Calcitriol imparts neuroprotection in vitro to midbrain dopaminergic neurons by upregulating GDNF expression. *PLoS One*. 2013; 8940: e62040. doi: 10.1371/journal.pone.0062040
110. Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1074: 261–271. doi: 10.1196/anal.1369.023
111. Orme R.P., Middleditch C., Waite L., Fricker R.A. The role of vitamin D<sub>3</sub> in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons. *Vitam. Horm.* 2016; 100: 273–297. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.007
112. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., Murakami M., Noya M., Takahashi D., Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (5): 1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664
113. Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W. The Vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*. 2013; 236: 77–87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.035
114. Pugliatti M., Harbo H.F., Holmøy T., Kampman M.T., Myhr K.M., Riise T., Wolfson C. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2008; 188: 34–40. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01029.x
115. Mazdeh M., Seifirad S., Kazemi N., Seifrabie M.A., Dehghan A., Abbasi H. Comparison of vitamin D3 serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med. Iran.* 2013; 51 (5): 289–292.
116. Ascherio A., Munger K.L. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin. Neurol.* 2016; 36 (2): 103–114. doi: 10.1055/s-0036-1579693
117. Simpson S.Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A.L., Pittas F., Tremlett H., Dwyer T., Gies P., van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 68 (2): 193–203. doi: 10.1002/ana.22043
118. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 (23): 2832–2838. doi: 10.1001/jama.296.23.2832
119. Cortese M., Riise T., Bjørnevik K., Holmøy T., Kampman M.T., Magalhaes S., Pugliatti M., Wolfson C., Myhr K.M. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: the EnVIMS study. *Mult. Scler.* 2015; 21 (14): 1856–1864. doi: 10.1177/1352458515578770
120. Pozuelo-Moyano B., Benito-León J., Mitchell A.J., Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2013; 40 (3): 147–153. doi: 10.1159/000345122
121. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011; 476 (7359): 214–219. doi: 10.1038/nature10251
122. Jia F., Shan L., Wang B., Li H., Miao C., Xu Z., Lin C.P., Saad K. Bench to bedside review: possible role of vitamin D in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res.* 2018; 260: 360–365. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.005
123. Meguid N.A., Hashish A.F., Anwar M., Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J. Altern. Complement Med.* 2010; 16 (6): 641–645. doi: 10.1089/acm.2009.0349
124. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 201. doi: 10.1186/1742-2094-9-201
125. Neumeyer A.M., Gates A., Ferrone C., Lee H., Misra M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2013; 43 (7): 1623–1629. doi: 10.1007/s10803-012-1709-3
126. Gong Z.L., Luo C.M., Wang L., Shen L., Wei F., Tong R.J., Liu Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014; 25 (1): 23–27. doi: 10.1097/WNR.0000000000000034
127. Bener A., Khatib A.O., Al-Dabbagh M.M. Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder? In a highly endogamous population. *J. Pediatr. Neurosci.* 2014; 9 (3): 227–233. doi: 10.4103/1817-1745.147574
128. Du L., Shan L., Wang B., Feng J.Y., Xu Z.D., Jia F.Y. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in children with autism spectrum disorders. *Zhongguo Dang*



*Dai Er Ke Za Zhi.* 2015; 17 (1): 68–71. doi: 10.1186/s13052-018-0587-5

129. Fernell E., Barnevik-Olsson M., Bågenholm G., Gillberg C., Gustafsson S., Sääf M. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (5): 743–747. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01755.x

130. Adams J.B., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin A.R., Quig D., Geis E., Gehn E., Loresto M., Mitchel J., Atwood S., Barnhouse S., Lee W. Nutritional and metabolic status of children with autism vs neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2011; 8 (1): 34. doi: 10.1186/1743-7075-8-34

131. Ugur C., Gurkan C.K. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders. *Autism Spectr. Disord.* 2014; 8 (12): 1641–1647. doi: 10.1016/j.rasd.2014.09.002

132. Wang T., Shan L., Du L., Feng J., Xu Z., Staal W.G., Jia F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2016; 25 (4): 341–350. doi: 10.1007/s00787-015-0786-1

133. Saad K., Abdel-Rahman A.A., Elserogy Y.M., Al-Atram A.A., El-Houfey A.A., Othman H.A., Bjørklund G., Jia F., Urbina M.A., Abo-Elela M.G.M., Ahmad F.A., Abd El-Baseer K.A., Ahmed A.E., Abdel-Salam A.M. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2018; 59 (1): 20–29. doi: 10.1111/jcpp.12652

134. Kokovska E., Fernell E., Billstedt E., Minnis H., Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res. Dev. Disabil.* 2012; 33 (5): 1541–1550. doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.015

135. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014; 28 (6): 2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546

136. Gominak S.C., Stumpf W.S. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D defi-

ciency. *Med. Hypotheses.* 2012; 79 (2): 132–135. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.031

137. Andersen M.L., Tufik S. Vitamin D as an underlying factor in sleep-related issues. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (6): 699. doi: 10.5664/jcsm.2268

138. Mccarty D.E., Reddy A., Keigley Q., Kim P.Y., Marino A.A. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8: 693–697. doi: 10.5664/jcsm.2266

139. Shahi M.M., Hosseini S.A., Helli B., Haghigzade M.H., Abolfathi M. The effect of vitamin D supplement on quality of sleep in adult people with sleep disorders. *Tehran Univ. Med. J.* 2017; 75: 443–448.

140. Huang W., Shah S., Long Q., Crankshaw A.K., Tangpricha V. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin d supplementation. *Clin. J. Pain.* 2013; 29: 341–347. doi: 10.1097/AJP.0b013e318255655d

141. Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. Association between Vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10 (10): E1395. doi: 10.3390/nu10101395

142. Eyles D., Trzaskowski M., Vinkhuyzen A., Mattheisen M., Meier S., Gooch H., Anggono V., Cui X., Tan M.C., Burne T.H.J., Jang S.E., Kvaskoff D., Hougaard D.M., Nørgaard-Pedersen B., Cohen A., Agerbo E., Pedersen C.B., Børghlum A.D., Mors O., Sah P., Wray N.R., Mortensen P.B., McGrath J.J. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 17692. doi: 10.1038/s41598-018-35418-z

143. Graham K.A., Keefe R.S., Lieberman J.A., Calikoglu A.S., Lansing K.M., Perkins D.O. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv. Psychiatry.* 2015; 9 (5): 397–405. doi: 10.1111/eip.12122

144. Valipour G., Saneei P., Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (10): 3863–3872. doi: 10.1210/jc.2014-1887

**Информация об авторах:**

**Денис Александрович Новотный**, ORCID: 0000-0002-2311-257X, e-mail: hellpost@yandex.ru  
**Наталья Григорьевна Жукова**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru  
**Лариса Павловна Шперлинг**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6799-7613, e-mail: Lima.1963@mail.ru  
**Валентина Александровна Столярова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6966-1323,  
e-mail: walentinasto@gmail.com

**Ирина Александровна Жукова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5679-1698, e-mail: irzhukova@inbox.ru  
**Анна Евгеньевна Агашева**, ORCID: 0000-0001-8807-129X, e-mail: annaagaseva@gmail.com  
**Станислав Викторович Штаймец**, ORCID: 0000-0002-6466-4354, e-mail: steinmetz\_stas@mail.ru  
**Оксана Аркадьевна Дружинина**, ORCID: 0000-0002-5293-330X, e-mail: oxi-novosib@mail.ru

**Information about the authors:**

**Denis A. Novotnyy**, ORCID: 0000-0002-2311-257X, e-mail: hellpost@yandex.ru  
**Natalia G. Zhukova**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru  
**Larisa P. Shperling**, candidate of medical science ORCID: 0000-0002-6799-7613, e-mail: Lima.1963@mail.ru  
**Valentina A. Stolyarova**, candidate of medical science, ORCID: 0000-0001-6966-1323,  
e-mail: walentinasto@gmail.com  
**Irina A. Zhukova**, candidate of medical science, ORCID: 0000-0001-5679-1698, e-mail: irzhukova@inbox.ru  
**Anna E. Agasheva**, ORCID: 0000-0001-8807-129X, e-mail: annaagaseva@gmail.com  
**Stanislav V. Shtaimets**, ORCID: 0000-0002-6466-4354, e-mail: steinmetz\_stas@mail.ru  
**Oksana A. Druzhinina**, ORCID: 0000-0002-5293-330X, e-mail: oxi-novosib@mail.ru

*Поступила в редакцию 02.06.2020*

*После доработки 12.07.2020*

*Принята к публикации 12.08.2020*

*Received 02.06.2020*

*Revision received 12.07.2020*

*Accepted 12.08.2020*

## Интерлейкин-6 в эякуляте в норме и при патологии мужской репродуктивной системы

К.Р. Галькович<sup>1</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения  
614022, г. Пермь, ул. Декабристов, 2*

<sup>2</sup> *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26*

### Резюме

Продолжается исследование иммунных механизмов при воспалительных заболеваниях мужской репродуктивной системы, андрогендефиците и мужском бесплодии. Выявлена взаимосвязь содержания того или иного компонента семенной плазмы с показателями фертильности эякулята – концентрацией, подвижностью и морфологическими особенностями сперматозоидов. Ярким представителем группы провоспалительных цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), основные функции которого – активация иммунного ответа в острой фазе системной воспалительной реакции, стимуляция экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и хемотаксиса лейкоцитов, активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, стимуляция гранулоцитарного роста кроветворения. В мужской репродуктивной системе ИЛ-6 продуцируется клетками Сертоли; обнаруживается в тканях яичек, в эякуляте. Установлено, что повышение уровня ИЛ-6 отмечается при некоторых патологических состояниях мужской репродуктивной системы. Увеличение концентрации ИЛ-6 в семенной плазме связано с развитием воспалительных процессов в органах половой системы мужчин, что может указывать на острый и хронический простатит, неспецифический уретрит, синдром хронической тазовой боли. Выявлен факт активной продукции ИЛ-6 в эякулят у больных с лейкоцитоспермией. При синдроме вязкой спермы также повышается уровень ИЛ-6 в эякуляте, предположительно, в связи с реакцией на возникновение окислительного стресса в мужской репродуктивной системе. Отмечена отрицательная взаимосвязь между содержанием ИЛ-6 в эякуляте и показателями сперматогенеза – концентрацией и прогрессивной подвижностью сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар.

**Ключевые слова:** цитокины, интерлейкин-6, ИЛ-6, эякулят, сперма, протеом семенной плазмы, мужская репродуктивная система, мужское бесплодие.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Галькович К.Р., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Для цитирования:** Галькович К.Р., Соснин Д.Ю. Интерлейкин-6 в эякуляте в норме и при патологии мужской репродуктивной системы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 38–45. doi: 10.15372/SSMJ20200504

## Interleukin-6 in the ejaculate in normal and pathological conditions of the male reproductive system

K.R. Gal'kovich<sup>1</sup>, D.Yu. Sosnin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Perm Institute of Medical Workers Advanced Training  
614022, Perm, Dekabristov str., 2*

<sup>2</sup> *Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University  
614990. Perm, Petropavlovskaja str., 26*

### Abstract

The study of immune mechanisms in inflammatory diseases of the male reproductive system, androgen deficiency and male infertility continues. The relationship of the content of a particular component of seminal plasma with the indicators of ejaculate fertility – concentration, mobility and morphological features of spermatozoa was revealed. A prominent

representative of the group of proinflammatory cytokines is interleukin-6 (IL-6), whose main functions are activation of the immune response in the acute phase of the systemic inflammatory response, stimulation of the expression of adhesive molecules on endothelial cells and leukocyte chemotaxis, activation of T - and B - lymphocyte proliferation, and stimulation of the granulocyte growth of hematopoiesis. In the male reproductive system, IL-6 is produced by Sertoli cells; it is found in the tissues of the testicles, in the ejaculate. It was found that an increase in the level of IL-6 is observed in some pathological conditions of the male reproductive system. An increase in the concentration of IL-6 in the seminal plasma is associated with the development of inflammatory processes in the organs of the male sexual system - it may indicate acute and chronic prostatitis, non-specific urethritis, and chronic pelvic pain syndrome. The fact of active production of IL-6 in the ejaculate in patients with leukocytospermia was revealed. In the case of viscous sperm syndrome, the level of IL-6 in the ejaculate also increases, presumably due to a reaction to the occurrence of oxidative stress in the male reproductive system. There was a negative relationship between the level of IL-6 in the ejaculate and spermatogenesis indicators – the concentration of spermatozoa, the progressive mobility of spermatozoa in men from infertile couples.

**Key words:** cytokines, interleukin-6, IL-6, ejaculate, sperm, seminal plasma proteome, male reproductive system, male infertility.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Gal'kovich K.R., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Citation:** K.R. Gal'kovich, D.Yu. Sosnin. Interleukin-6 in the ejaculate in normal and pathological conditions of the male reproductive system. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 38–45. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200504

## Введение

Цитокины представляют собой биологически активные вещества, действующие через специфические рецепторы и инициирующие каскады внутриклеточных реакций. Последние могут приводить к активации и репрессии клеток, запуску программ их дифференцировки, пролиферации, апоптоза. Цитокины осуществляют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, функциональную активность, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [1–3]. Эффект цитокинов осуществляется путем связывания со специфическим рецептором на внешней стороне клеточной мембраны, что через ряд промежуточных стадий активирует транскрипцию определенных генов [4, 5].

Биологические функции цитокинов и вызываемые ими цитологические эффекты направлены на регуляцию трех групп физиологических процессов: иммунного ответа, кроветворения и воспаления. В соответствии с биохимическими свойствами и функциями цитокины условно можно разделить на следующие группы [1, 2]:

– колониестимулирующие факторы, вызывающие размножение и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза (эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.);

– трансформирующие ростовые факторы, участвующие в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также выступающие в роли иммуномодуляторов (трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ , васкулоэндотелиальный фактор роста и др.)

– хемотаксические цитокины (хемокины), обеспечивающие миграцию клеток (моноцитарный хемотаксический фактор, фракталин и др.);

– факторы некроза опухолей, обладающие цитотоксической и цитостатической активностью в отношении многих чужеродных, в том числе опухолевых, клеток (лимфотоксин- $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ ,  $\beta$  и др.);

– интерфероны, участвующие в регуляции иммунного ответа в качестве противовирусных агентов (интерферон- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  и др.);

– интерлейкины (ИЛ), выполняющие функции медиаторов межлейкоцитарных взаимодействий (ИЛ-1, ИЛ-2 и др.) [1, 2].

Один и тот же цитокин может продуцироваться разными типами клеток, вызывать различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней, присутствовать в разных тканях и биологических жидкостях [6, 7]. Цитокины, участвующие в формировании воспалительного иммунного ответа, условно подразделяются на про- и противовоспалительные. Провоспалительные (ИЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -18, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$  и др.) отвечают за индукцию лихорадки и процессов катаболизма мышечной ткани, активацию мононуклеарных фагоцитов, стимуляцию синтеза белков острой фазы и обеспечивают воспали-

тельный процесс, приводящий к уничтожению патогена [1, 2, 4, 5]. В ограничении развития воспаления и в поддержании гомеостаза при воспалительной реакции большую роль играют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, фактор некроза опухоли  $\beta$ , интерферон  $\alpha$  и др.). Как правило, они подавляют синтез провоспалительных цитокинов. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами имеет ключевое значение в развитии аутоиммунных состояний, хронизации и прогрессировании воспалительных заболеваний.

Яркий представитель группы провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, его основными функциями являются активация иммунного ответа в острой фазе системной воспалительной реакции, стимуляция экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках и хемотаксиса лейкоцитов, активация пролиферации Т- и В-лимфоцитов, стимуляция гранулоцитарного роста кроветворения [2, 4, 5]. Зрелый секреторный ИЛ-6 включает 184 аминокислотных остатка и имеет массу 21 кДа. ИЛ-6 синтезируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами и другими клетками. Экспрессия гена ИЛ-6 происходит под действием вирусов, бактерий, а также других провоспалительных цитокинов. Основные проявления его биологической активности в организме – запуск процесса пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов; усиление синтеза антител без избирательного действия на выработку отдельных классов иммуноглобулинов; активация пролиферации Т-лимфоцитов; активация острофазного ответа путем индукции синтеза в печени С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и фибриногена, пирогенное действие. ИЛ-6 является главным индуктором синтеза основной массы белков острой фазы воспаления в печени, в то время как другие провоспалительные цитокины – ИЛ-1 и фактор некроза опухоли – стимулируют синтез лишь отдельных белков и действуют опосредованно через ИЛ-6 [1, 4, 5].

Традиционно ИЛ-6 исследуется в крови [1, 2, 8], содержание его в сыворотке крови здоровых людей составляет от 1,5 до 7 пг/мл. ИЛ-6 определяется и в других биологических жидкостях – в экссудатах, ликворе, моче, слюне, слезной жидкости [9–13].

Продолжается изучение цитокинового профиля семенной плазмы в норме и при патологии мужской половой системы [7, 14–18]. Семенная плазма имеет две основные биологические функции – транспортную и трофическую. Их реализация обеспечивает сохранение жизнеспособности сперматозоида и его способности к оплодотворе-

нию. Эякулят кроме сперматозоидов содержит и другие виды клеток, в первую очередь лейкоциты, активация которых происходит при воспалительной реакции, вызванной различными инфекционными агентами, вследствие чего происходит выброс цитокинов. Их продукция в органах мужской репродуктивной системы может осуществляться клетками Сертоли, клетками интерстиция, иммунными клетками тестикул и сперматогониями [19]. Уменьшение синтетической активности клеток Сертоли приводит к нарушению сперматогенеза, что может вызывать развитие бесплодия у мужчин [17, 20–22]. Интерлейкины также стимулируют трансдукцию внутриклеточных сигналов, регулируют рост и дифференциацию зачаточных клеток, репродуктивную, нейроэндокринную и тестикулярную функции тканей половых органов [17, 18]. В отличие от других интерлейкинов ИЛ-6 в репродуктивной системе мужчин продуцируется только клетками Сертоли [19, 23]; обнаруживается в эякуляте [24–27].

Варикоцеле – заболевание, ведущее к гипотрофии яичек, прогрессирующему снижению количества клеток Сертоли и числа сперматогоний, уменьшению диаметра семенных канальцев и в конечном итоге к повреждению сперматозоидов и формированию бесплодия [28]. В экспериментальном исследовании на мышах установлено, что вышеописанные морфологические изменения сопровождаются увеличением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и ткани яичек [23]. Авторы не приводят объяснения феномена увеличения уровня ИЛ-6 во взаимосвязи с морфологическими изменениями при варикоцеле, лишь констатируют данный факт.

Среди причин роста числа бесплодных браков важная роль принадлежит так называемому «мужскому» фактору, выявляемому, в частности, по снижению показателей фертильности эякулята [29], такими как концентрация, подвижность и морфологические особенности сперматозоидов. Обнаружена взаимосвязь протеома семенной плазмы с указанными показателями. Продолжается исследование иммунных механизмов при воспалительных заболеваниях мужской половой системы, андрогенодефиците и мужском бесплодии [16, 18, 23, 28, 30–34]. Отмечена отрицательная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в эякуляте и показателями сперматогенеза – концентрацией, прогрессивной подвижностью сперматозоидов у мужчин из бесплодных пар [17, 24, 35–37].

Известно, что целостность ДНК сперматозоидов может быть нарушена у субфертильных мужчин, что отрицательно влияет на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклеток при оплодотворении, на скорость оплодотворения при проведении

процедуры ЭКО. Установлено также, что выкидыши на ранних сроках беременности связаны, в частности, с повреждением ДНК сперматозоидов. В работе Haidl et al. исследована связь целостности ДНК с измененными стандартными параметрами спермограммы и с концентрацией ИЛ-6 в сперме [38]. Показано, что число сперматозоидов с неизменной ДНК коррелировало с общим количеством сперматозоидов и количеством мужских половых клеток с прогрессивной подвижностью. Вместе с тем продемонстрирована обратная корреляционная взаимосвязь между количеством сперматозоидов с сохранной ДНК и концентрацией ИЛ-6 в сперме. Авторы делают вывод о том, что ИЛ-6 в эякуляте может рассматриваться как возможный маркер нарушения целостности ДНК сперматозоидов; определение его уровня может иметь важное значение при прогнозировании результатов лечения бесплодия в супружеской паре с применением вспомогательных репродуктивных технологий и проводить профилактику выкидышей на ранних сроках беременности [38].

В исследовании Aghazarian et al. [39], часть результатов которого совпала с таковыми у Haidl et al. [38], выявлена обратная зависимость между общим количеством сперматозоидов с нормальной концентрацией, морфологией, с прогрессивной подвижностью и числом сперматозоидов с фрагментацией ДНК; количество неподвижных сперматозоидов, напротив, положительно коррелировало с числом сперматозоидов с поврежденной ДНК. В то же время в отличие от полученных Haidl et al. [38] данных не выявлено взаимосвязи концентрации ИЛ-6 с количеством сперматозоидов с фрагментацией ДНК. По-видимому, данный аспект требует более детальной проработки и продолжения исследований в этом направлении.

Установлено, что повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме связано с развитием воспалительных процессов в органах половой системы мужчин [20, 22, 40–42]. Цитокину ИЛ-6 отведена важная роль в формировании иммунного ответа организма на повреждение и инфекцию в репродуктивном тракте мужчины, поэтому, по мнению многих исследователей, увеличение содержания ИЛ-6 в семенной плазме можно рассматривать как маркер локального воспаления [22, 41–43]; оно может указывать на острый и хронический простатит, неспецифический уретрит, синдром хронической тазовой боли – патологическое состояние, характеризующееся болезненностью области малого таза или гениталий, как правило, при отсутствии бактериальной инфекции уrogenитального тракта. Указанные виды изменений в мужском организме могут приводить к нарушениям мочеиспускания

[44] и сексуальной дисфункции [45]. У пациентов в моче, секрете предстательной железы и сперме можем обнаружить лейкоциты, которые указывают на активность воспалительной реакции в репродуктивной системе мужчины. Таким образом, можно констатировать, что при патологических состояниях органов репродуктивной системы у мужчин повышается содержание ИЛ-6 в моче и эякуляте и, как следствие, наблюдаются изменения в показателях спермограммы. Выявлен также факт активной продукции ИЛ-6 в эякуляте у больных с лейкоцитоспермией [40, 46, 47].

Проведено сравнение некоторых показателей эякулята, характеризующих патологические процессы в мужских придаточных половых железах, с концентрацией ИЛ-6 в сперме [35] пациентов с хроническим простатитом и с симптомами нарушения мочеиспускания [44]. Повышенный уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в эякуляте имел положительную корреляционную взаимосвязь с содержанием простат-специфического антигена и уровнем эстрадиола в сыворотке крови, отрицательную – с объемом спермы, общим количеством и подвижностью сперматозоидов [35].

В некоторых работах освещены результаты определения уровня ИЛ-6 в эякуляте инфертильных мужчин с хламидийной инфекцией [40, 48]. При изучении взаимосвязи между качеством спермы и уровнем интерлейкинов в семенной плазме мужчин из бесплодных пар с *Chlamydia trachomatis* установлено, что наличие данного инфекционного патогенна сопровождалось повышением концентрации ИЛ-6 в сперме; уровень данного цитокина также коррелировал с содержанием лейкоцитов в сперме [40].

Интересное, по нашему мнению, исследование было проведено Moretti et al. [49]. Авторы изучали взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 в семенной плазме и количественными параметрами эякулята у пациентов с олигозооспермией, инфицированных *Helicobacter pylori*. Выявлено, что концентрация ИЛ-6 в сперме была повышена в 2 раза в группе инфицированных пациентов в сравнении с неинфицированными (соответственно 11 и 5 пг/мл;  $p < 0,01$ ). Отдельно были выделены подгруппы пациентов, инфицированных и не инфицированных штаммами *H. pylori*, экспрессирующими фактор вирулентности *CagA* (соответственно подгруппа *CagA+* и *CagA-*). По сравнению с общим количеством исследованных больных, в подгруппе *CagA+* выявлено более выраженное снижение подвижности сперматозоидов (соответственно 24 и 32 % подвижных,  $p < 0,05$ ), увеличение количества мертвых сперматозоидов (соответственно 33,5 и 21 %,  $p < 0,05$ )

и повышение концентрации ИЛ-6 в семенной плазме (17,5 и 5 пг/мл,  $p < 0,01$ ). Количество подвижных сперматозоидов в подгруппе CagA+ было меньше, чем в подгруппе CagA- (соответственно 24 и 36,5 %,  $p < 0,05$ ). По мнению авторов, инфекция *H. pylori* снижает репродуктивный потенциал у мужчин, на ранних стадиях косвенно мы можем судить о нарушении фертильности по увеличению содержания ИЛ-6 в семенной плазме [49]. Вероятно, данный пример отражает скорее системное, чем локальное повышение уровня ИЛ-6, которое затрагивает и репродуктивную систему.

В последнее десятилетие внимание многих исследователей привлечено к синдрому вязкой спермы (вискозипатии), который регистрируется при оценке длины нити по тесту отрыва нити (более 2 мм) [29]. Увеличение вязкости спермы снижает вероятность зачатия в паре, поскольку препятствует движению сперматозоидов [45]. Вискозипатия может быть обусловлена инфекционными заболеваниями, воспалительными процессами в органах мужской репродуктивной системы, варикоцеле, употреблением большого количества алкоголя, белковой пищи, приёмом анаболиков, табакокурением, снижением водного баланса и прочими причинами. У трети пациентов регистрируется идиопатическая вискозипатия. Установлено, что при синдроме вязкой спермы повышается уровень ИЛ-6 в эякуляте: авторы высказывают предположение о связи данного феномена с реакцией на возникновение окислительного стресса в мужской репродуктивной системе [36, 45, 50]. Показано положительное влияние противовоспалительной терапии с применением левофлоксацина на вязкость спермы у больных хроническим бактериальным простатитом [51]: после лечения она уменьшалась, также как и концентрация ИЛ-6 в семенной плазме.

Результаты отдельных работ констатируют присутствие ИЛ-6 в ооцитах, в жидкости зрелых фолликулов, что указывает на важную роль данного цитокина в процессах оплодотворения [52–54]. По мнению авторов, ИЛ-6 в женскую половую систему частично может попадать в составе мужской семенной жидкости [54].

Анализ полученной информации свидетельствует о том, что ИЛ-6 представляет собой важный компонент семенной плазмы мужчины, функцией цитокина является участие в формировании местного иммунного ответа. Несмотря на то, что физиологическая роль ИЛ-6 в сперме изучена недостаточно, в настоящий момент подтверждено, что его концентрация в эякуляте может увеличиваться при воспалительных и невоспалительных заболеваниях у мужчин, в том

числе при патологических процессах в добавочных половых железах и при различных формах мужского бесплодия. Данный факт указывает на возможную маркерную роль ИЛ-6 в диагностике патологических состояний органов мужской репродуктивной системы, что делает актуальным проведение дальнейших исследований, уточняющих функцию ИЛ-6 и диагностическое значение определения данного цитокина в эякуляте.

## Список литературы / References

1. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР, 2014. 656 с.

Allergology and immunology. National leadership. Ed. R.M. Haitov, N.I. Plyina. Moscow: GEOTAR, 2014. 656 p. [In Russian].

2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.

Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p. [In Russian].

3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Мед. иммунология*. 2012; 14 (1-2): 9–20. doi:10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

Chereshnev V.A., Gusev E.Y. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2012; 14 (1-2): 9–20. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

4. Franza L., Carusi V., Altamura S., Caraffa A., Gallenga C.E., Kritas S.K., Ronconi G., Conti P., Pandolfi F. Interrelationship between inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-33, IL-37) and acquired immunity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019; 33 (5): 1321–1326. doi: 10.23812/Editorial

5. Uciechowski P., Dempke W.C.M. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020; 98 (3): 131–137. doi: 10.1159/000505099

6. Иванов А.М., Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Исследование моноцитарного хемотаксического фактора в моче. *Перм. мед. журн.* 2020; 37 (1): 93–101. doi: 10.17816/pmj37193-101

Ivanov A.M., Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Study of urinary monocytic chemotactic factor. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2020; 37 (1): 93–101. [In Russian]. doi:10.17816/pmj37193-101

7. Pilatz A., Hudemann C., Wolf J., Halefeld I., Paradowska-Dogan A., Schuppe H.C., Hossain H., Jiang Q., Schultheiss D., Renz H., Weidner W., Wagenlehner F., Linn T. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017; 5 (1): 23–30. doi: 10.1111/andr.12296

8. Булатова И. А., Щекотова А.П., Падучева С.В., Долгих О.В., Кривцов А.В., Третьякова Ю.И. Значение интерлейкина-6 и полиморфизма его гена (с174G) при вирусных, алкогольных и смешанных циррозах печени. *Клин. лаб. диагностики*. 2017; 62 (2): 100–103. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103
- Bulatova I.A., Schekotova A.P., Paducheva S.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Tretyakova Yu.I. The significance of interleukin-6 and polymorphism of its gene (C174G) under viral, alcoholic and mixed cirrhosis of liver. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62 (2): 100–103. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-100-103
9. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Еремина А.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 38 (5): 5–10. doi: 10.15372/SSMJ20180501
- Chernykh V.V., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Eremina A.V., Trunov A.N. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (5): 5–10. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180501
10. Ferreira L., Lado-Baleato Ó., Suárez-Antelo J., Toubes M.E., San José M.E., Lama A., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M., González-Barcala F.J., Ricoy J., Gude F., Valdés L. Diagnosis of infectious pleural effusion using predictive models based on pleural fluid biomarkers. *Ann. Thorac. Med.* 2019; 14 (4): 254–263. doi: 10.4103/atm.ATM\_77\_19
11. Kakar M., Delorme M., Broks R., Asare L., Butnere M., Reinis A., Engelis A., Kroica J., Saxena A., Petersons A. Determining acute complicated and uncomplicated appendicitis using serum and urine biomarkers: interleukin-6 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (5): 629–636. doi: 10.1007/s00383-020-04650-y
12. Kessler K., Hornemann S., Rudovich N., Weber D., Grune T., Kramer A., Pfeiffer A.F.H., Pivovarova-Ramich O. Saliva samples as a tool to study the effect of meal timing on metabolic and inflammatory biomarkers. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 340. doi: 10.3390/nu12020340
13. Ygberg S., Fowler Å., Bogdanovic G., Wickström R. The cerebrospinal fluid interleukin-6/interleukin-10 ratio differentiates pediatric tick-borne infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (3): 239–243. doi: 10.1097/INF.0000000000002552
14. Алейник В.А., Бабич С.М., Ходжиматов Г.М., Ибрагимова С.Р., Шокирова С.М. Влияние илюностаина на иммунные свойства и протеолитическую активность спермы у мужчин с нарушением фертильности. *Re-health journal*. 2019; (2): 11–21.
- Aleynik V.A., Babich S.M., Khodzhimatov G.M., Ibragimova S.R., Shokirova S.M. Influence of ulinostatatin on immune properties and proteolytic activity of seem in men with fertility disturbances. *Re-health Journal*. 2019; (2): 11–21. [In Russian].
15. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Содержание моноцитарного хемотаксического фактора в нормальной сперме и в образцах эякулята с пониженной фертильностью. *Перм. мед. журн.* 2019; 36 (3): 29–37. doi: 10.17816/pmj36328-37
- Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Monocyte chemotactic factor content in normal sperm and in samples of ejaculate with diminished fertility. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019; 36 (3): 29–37. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj36328-37
16. Celińska A., Fracki S., Sangidorj D., Barcz E. Role of inflammatory cytokines in male infertility. *Ginekol. Pol.* 2006; 77 (5): 404–411.
17. Elfassy Y., Bongrani A., Levy P., Foissac F., Fellahi S., Faure C., McAvoy C., Capeau J., Dupont J., Fève B., Levy R., Bastard J.P., Metasperme group. Relationships between metabolic status, seminal adipokines, and reproductive functions in men from infertile couples. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (1): 67–77. doi: 10.1530/EJE-19-0615
18. Lotti F., Maggi M. Interleukin 8 and the male genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 100 (1): 54–65. doi: 10.1016/j.jri.2013.02.004
19. Hassani-Bafrani H., Najaran H., Razi M., Rashtbari H. Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation. *Andrologia*. 2019; 51 (2): e13179. doi: 10.1111/and.13179
20. Djourabchi Borojerdi A.S., Welchowski T., Peng W., Buchen A., Novak N., Haidl G., Duan Y.G., Allam J.P. Human spermatozoa of male patients with subfertility express the interleukin-6 receptor. *Andrologia*. 2020; 52 (4): e13511. doi: 10.1111/and.13511
21. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia*. 2008; 40 (2): 92–96. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x
22. Micheli L., Collodel G., Cerretani D., Menchiarri A., Noto D., Signorini C., Moretti E. Relationships between ghrelin and obestatin with MDA, proinflammatory cytokines, GSH/GSSG ratio, catalase activity, and semen parameters in infertile patients with leukocytospermia and varicocele. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 7261842. doi: 10.1155/2019/7261842
23. Habibi B., Seifi B., Mougahi S.M., Ojaghi M., Sadeghipour H.R. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele. *Ir. J. Med. Sci.* 2015; 184 (2): 531–537. doi: 10.1007/s11845-014-1167-3
24. Grande G., Milardi D., Baroni S., Luca G., Pontecorvi A. Identification of seminal markers of male



accessory gland inflammation: From molecules to proteome. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80 (2): e12992. doi: 10.1111/aji.12992

25. Jiwakanon J., Dalin A.M. Short communication: Concentration of TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-6 in boar seminal plasma and TGF- $\beta$ 1 level in different fractions of ejaculates. *Anim. Reprod. Sci.* 2012; 131 (3-4): 194–198. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.03.003

26. Korrovits P., Ausmees K., Mändar R., Punab M. Seminal interleukin-6 and serum prostate-specific antigen as possible predictive biomarkers in asymptomatic inflammatory prostatitis. *Urology.* 2011; 78 (2): 442–446. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.013

27. Martínez-Prado E., Camejo Bermúdez M.I. Expression of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-10, HSP-60, anti-HSP-60 antibodies, and anti-sperm antibodies, in semen of men with leukocytes and/or bacteria. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63 (3): 233–243. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00786.x

28. Moretti E., Collodel G., Mazzi L., Campagna M., Iacoponi F., Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil. Steril.* 2014; 102 (2): 354–360. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.017

29. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. 291 с.

WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Ed. L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012. 291 p. [In Russian].

30. Бабич С.М., Нигматшаева Х.Н., Алейник В.А., Ходжиматов Г.М., Ибрагимова С.Р., Ахмаджонова Г.М. Иммуные свойства спермы и цервикальной слизи у супругов с нарушениями фертильности. *Мол. ученый.* 2018; (34): 14–17.

Babich S.M., Nigmatshaeva H.N., Alejnik V.A., Hodzhimatov G.M., Ibragimova S.R., Ahmadzhonova G.M. Immune properties of sperm and cervical mucus in spouses with impaired fertility. *Molodoy uchenyy = Young Scientist.* 2018; (34): 14–17. [In Russian].

31. Драннік Г.М., Порошина Т.В., Добровольська Л.І. Рівень неспецифічних гуморальних факторів імунітету в еякуляті здорових чоловіків. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2011; (3): 94–97.

Drannik G.M., Poroshina T.V., Dobrovol'skaya L.I. The level of non-specific humoral factors of immunity in the ejaculate of healthy men. *Imunologiya ta alerhologiya: nauka i praktika = Immunology and Allergy: Science and Practice.* 2011; (3): 94–97. [In Ukrainian].

32. Максимюк Г.В., Воробець З.Д., Максимюк В.М. Рівень IL-6, IL-8 і IL-10 у спермі чоловіків. *Світ мед. та біол.* 2015; (3): 59–63.

Maksimyuk A.V., Vorobec Z.D., Maksim'yuk V.M. The level of IL-6, IL-8 and IL-10 in the semen of a man. *Svit meditsini ta biologii = World of Medicine and Biology.* 2015; (3): 59–63. [In Ukrainian].

33. Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019; 82 (5): e13178. doi: 10.1111/aji.13178

34. Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019; 22 (2): 129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487

35. Ausmees K., Korrovits P., Timberg G., Erm T., Punab M., Mändar R. Semen quality in middle-aged males: associations with prostate-specific antigen and age-related prostate conditions. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2014; 17 (1): 60–66. doi: 10.3109/14647273.2014.881563

36. Collodel G., Moretti E., Brecchia G., Kuželová L., Arruda J., Mourvaki E., Castellini C. Cytokines release and oxidative status in semen samples from rabbits treated with bacterial lipopolysaccharide. *Theriogenology.* 2015; 83 (7): 1233–1240. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.008

37. Qian L., Zhou Y., Du C., Wen J., Teng S., Teng Z. IL-18 levels in the semen of male infertility: semen analysis. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014; 64: 190–192. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.005

38. Haidl F., Haidl G., Oltermann I., Allam J.P. Seminal parameters of chronic male genital inflammation are associated with disturbed sperm DNA integrity. *Andrologia.* 2015; 47 (4): 464–469. doi: 10.1111/and.12408

39. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., Klatte T. The association of seminal leucocytes, interleukin-6 and interleukin-8 with sperm DNA fragmentation: A prospective study. *Andrologia.* 2019; 51 (11): e13428. doi: 10.1111/and.13428

40. Dehghan Marvast L., Aflatoonian A., Talebi A.R., Ghasemzadeh J., Pacey A.A. Semen inflammatory markers and *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2016; 48 (7): 729–736. doi: 10.1111/and.12501

41. Easterhoff D., Ontiveros F., Brooks L.R., Kim Y., Ross B., Silva J.N., Olsen J.S., Feng C., Hardy D.J., Dunman P.M., Dewhurst S. Semen-derived enhancer of viral infection (SEVI) binds bacteria, enhances bacterial phagocytosis by macrophages, and can protect against vaginal infection by a sexually transmitted bacterial pathogen. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013; 57 (6): 2443–2450. doi: 10.1128/AAC.02464-12

42. Tartibian B., Maleki B.H. The effects of honey supplementation on seminal plasma cytokines, oxidative stress biomarkers, and antioxidants during 8 weeks of intensive cycling training. *J. Androl.* 2012; 33 (3): 449–461. doi: 10.2164/jandrol.110.012815

43. Aghazarian A., Stancik I., Huf W., Pflüger H. Evaluation of leukocyte threshold values in semen to detect inflammation involving seminal interleukin-6

- and interleukin-8. *Urology*. 2015; 86 (1): 52–56. doi: 10.1016/j.urology.2015.04.012
44. Галькович К.Р. Острая задержка мочеиспускания: учебно-методическое пособие. Пермь, 2019. 109 с.
- Galkovich K.R. Acute urinary retention: a training manual. Perm, 2019. 109 p. [In Russian].
45. Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р., Мирошников В.М., Выборнов С.В., Ляшенко В.В., Степанович О.В. Оптимизация лечебных алгоритмов у субфертильных мужчин с вискозипатией и астенозооспермией, обусловленных хроническим простатитом. *Астрах. мед. журн.* 2017; (2): 104–111.
- Seidov K.S., Asfandiyarov F.R., Miroshnikov V.M., Vybornov S.V., Lyashenko V.V., Stepanovich O.V. Optimization of therapeutic algorithms in subfertile men with viscosopathy and asthenozoospermia caused by chronic prostatitis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; (2): 104–111. [In Russian].
46. Eldamnhoury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology*. 2018; 6 (5): 775–780. doi: 10.1111/andr.12513
47. Fathy A., Chen S.J., Novak N., Schuppe H.C., Haidl G., Allam J.P. Differential leucocyte detection by flow cytometry improves the diagnosis of genital tract inflammation and identifies macrophages as proinflammatory cytokine-producing cells in human semen. *Andrologia*. 2014; 46 (9): 1004–1012. doi: 10.1111/and.12188
48. Kokab A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Modarresi M.H., Aarabi M., Jennings R., Pacey A.A., Eley A. Raised inflammatory markers in semen from men with asymptomatic chlamydial infection. *J. Androl.* 2010; 31 (2): 114–120. doi: 10.2164/jandrol.109.008300
49. Moretti E., Figura N., Campagna M.S., Gonnelli S., Iacoponi F., Collodel G. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected men. *Urology*. 2015; 86 (1): 41–46. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.068
50. Castiglione R., Salemi M., Vicari L.O., Vicari E. Relationship of semen hyperviscosity with IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 and ROS production in seminal plasma of infertile patients with prostatitis and prostatic vesiculitis. *Andrologia*. 2014; 46 (10): 1148–1155. doi: 10.1111/and.12207
51. Vicari L.O., Castiglione R., Salemi M., Vicari B.O., Mazzarino M.C., Vicari E. Effect of levofloxacin treatment on semen hyperviscosity in chronic bacterial prostatitis patients. *Andrologia*. 2016; 48 (4): 380–388. doi: 10.1111/and.12456
52. Jatesada J., Elisabeth P., Anne-Marie D. Seminal plasma did not influence the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1, interleukin-10 and interleukin-6 in porcine follicles shortly after insemination. *Acta Vet. Scand.* 2013; 55: 66. doi: 10.1186/1751-0147-55-66
53. Paktinat S., Hashemi S.M., Ghaffari Novin M., Mohammadi-Yeganeh S., Salehpour S., Karamian A., Nazarian H. Seminal exosomes induce interleukin-6 and interleukin-8 secretion by human endometrial stromal cells. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 235: 71–76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.010
54. Waberski D., Schäfer J., Bölling A., Scheld M., Henning H., Hambruch N., Schuberth H.J., Pfarrer C., Wrenzycki C., Hunter R.H.F. Seminal plasma modulates the immune-cytokine network in the porcine uterine tissue and pre-ovulatory follicles. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0202654. doi: 10.1371/journal.pone.0202654

#### Сведения об авторах:

Константин Романович Галькович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9039-7117, e-mail: kr20211@yandex.ru  
Дмитрий Юрьевич Соснин, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

#### Information about the authors:

Konstantin R. Gal'kovich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9039-7117,  
e-mail: kr20211@yandex.ru

Dmitriy Yu. Sosnin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2020

После доработки 08.07.2020

Принята к публикации 13.07.2020

Received 25.05.2020

Revision received 08.07.2020

Accepted 13.07.2020

## Оценка острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия

М.А. Королев<sup>1</sup>, Л.Н. Рачковская<sup>1</sup>, П.Г. Мадонов<sup>1</sup>, А.В. Шурлыгина<sup>1</sup>,  
Э.Э. Рачковский<sup>1</sup>, А.Ю. Летыгин<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>1</sup>, А.А. Чуринов<sup>2</sup>, Т.Ю. Дубская<sup>2</sup>,  
Т.В. Ветошкина<sup>2</sup>, Л.А. Сандрикина<sup>2</sup>, Т.И. Фомина<sup>2</sup>, Е.П. Федорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН»  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ  
634028, Томск, ул. Ленина, 3

### Резюме

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработано инновационное лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия (ЛОАП). Лекарственные препараты на основе лития являются эффективным средством для лечения биполярных расстройств. Однако токсические эффекты лития обуславливают «узкое терапевтическое окно», что ограничивает его клиническое применение. Разработка препарата ЛОАП имела своей целью создать пролонгированную форму с медленным высвобождением лития для уменьшения его токсических свойств и использовать в качестве активного фармакологического агента цитрат лития. В настоящий момент ЛОАП не имеет аналогов. Цель исследования – изучение параметров острой токсичности ЛОАП. **Материал и методы.** При изучении острой токсичности ЛОАП вводили однократно внутривенно мышам и крысам в дозах 12000, 10000 и 5000 мг/кг. **Результаты.** Однократное введение ЛОАП внутривенно мышам и крысам в максимальной возможной дозе мышам и крысам не приводило к гибели животных, не вызывало местнораздражающего действия на слизистую оболочку желудка. ЛОАП может быть отнесён к 4 классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76).

**Ключевые слова:** лекарственные препараты лития, комплекс лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия, острая токсичность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках ГК № 14.N08.12.1041 и темы НИР № 0324-2019-0046-С-02

**Автор для переписки:** Шурлыгина А.В., e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

**Для цитирования:** Королев М.А., Рачковская Л.Н., Мадонов П.Г., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Летыгин А.Ю., Коненков В.И., Чуринов А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П. Оценка острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 46–52. doi: 10.15372/SSMJ20200505

## Estimation of acute toxicity of a drug based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide

M.A. Korolev<sup>1</sup>, L.N. Rachkovskaya<sup>1</sup>, P.G. Madonov<sup>1</sup>, A.V. Shurlygina<sup>1</sup>,  
E.E. Rachkovsky<sup>1</sup>, A.Yu. Letyagin<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>1</sup>, A.A. Churinov<sup>2</sup>, T.Yu. Dubskaya<sup>2</sup>,  
T.V. Vetoshkina<sup>2</sup>, L.A. Sandrikina<sup>2</sup>, T.I. Fomina<sup>2</sup>, E.P. Fedorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
a branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>2</sup> Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine. E.D. Goldberg,  
Tomsk National Research Medical Center  
634028, Tomsk, Lenin str., 3

## Abstract

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology has developed an innovative drug based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide (LOAP). Lithium-based drugs are effective in treating bipolar disorders. However, the toxic effects of lithium cause a “narrow therapeutic window”, which limits its clinical use. The creation of the drug LOAP was aimed at creating a prolonged form with a slow release of lithium to reduce toxic properties and use lithium citrate as an active pharmacological agent. At the moment, the lithium complex has no analogues. The purpose of the study was to study the parameters of acute toxicity of the LOAP. **Material and methods.** When studying acute toxicity, drugs were administered once intragastrically to mice and rats at doses of 12000, 10000, and 5000 mg/kg. **Results.** A single administration of drugs intragastrically through a probe in the maximum possible doses to mice and rats did not cause the death of animals and did not cause a locally irritating effect on the gastric mucosa. LOAP can be assigned to hazard class 4 (GOST 12.1.007-76).

**Key words:** lithium drugs, complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide, acute toxicity.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

The study was carried out in the framework of the Civil Code of the Institute’s Research Project No. 0324-2019-0046-C-02

**Correspondence author:** Shurlygina A.V., e-mail: [anna\\_v\\_s@mail.ru](mailto:anna_v_s@mail.ru)

**Citation:** Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Madonov P.G., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Letyagin A.Yu., Kononov V.I., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P. Estimation of acute toxicity of a drug based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 46–52. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200505

## Введение

В настоящее время лекарственные препараты на основе лития остаются важными средствами для лечения биполярных расстройств как в России, так и за рубежом. По данным ВОЗ, депрессией страдают примерно 26 % женщин и 12 % мужчин [1]. В недавнем обзоре [2], посвященном клиническому применению лития в США, авторы указывают, что использование его соединений для лечения расстройств настроения остается довольно низким, особенно в США по сравнению с некоторыми европейскими странами. Проблемы отказа от терапии препаратами лития рассматриваются в нескольких обзорах 2018 г. [3, 4]. Причиной неудовлетворенности результатами лечения препаратами лития является то обстоятельство, что литий в организме человека имеет «узкое терапевтическое окно». Диапазон безопасного применения находится в пределах двукратного повышения дозы. При этом фармакологические эффекты лития отслеживают основные патогенетические звенья развития биполярных расстройств, соответственно, лекарственные препараты на его основе могут вполне успешно решать проблему лечения данных заболеваний. Для создания более комплаентных форм необходимо устранить эффект «узкого терапевтического окна». Оптимальное применение лития заключается в его пролонгированном, неболюсном поступлении в кровоток и распределении в организме.

Эффект болюса можно исключить посредством модификации лекарственного препарата лития, созданием его пролонгированных форм.

Наиболее перспективной технологией создания такого лекарственного препарата лития является иммобилизация лития на матрице из оксида алюминия и полиметилсилоксана. Выбор оксида алюминия и полиметилсилоксана в качестве носителя активных фармакологических ингредиентов базируется на результатах многолетних фундаментальных и прикладных исследований по разработке и применению углеродминерального медицинского сорбента на основе минеральной матрицы оксида алюминия [5, 6].

По своей природе матрица оксида алюминия является продуктом крупнотоннажной химической промышленности и представляет собой гамма-оксид алюминия с четкими параметрами кристаллической решетки. Для получения «мягкой» химической природы пористого оксида алюминия используют гидрофобизирующий модификатор – кремнийорганическую полиметилсилоксановую жидкость, призванную нивелировать сильные кислотные и основные центры на поверхности матрицы [7, 8].

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработано инновационное лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия. Стартовой идеей этого проекта было создать лекарственный препарат лития с расширенным «те-

рапевтическим окном» и применить в качестве активного фармакологического агента цитрат лития. В России используется преимущественно карбонат лития, в зарубежных странах – хлорид и оротат лития. Транспорт ионов лития внутрь клетки существенно затруднен, и большая их часть рассеивается в межклеточной жидкости. Соли лития существенно различаются по фармакокинетическим и другим биологическим свойствам, что обуславливает существенные различия в их биодоступности и фармакологическом воздействии [9]. Таким образом, создан оригинальный, инновационный лекарственный препарат, содержащий цитрат лития и матрицу для его пролонгированного высвобождения. Аналогичного лекарственного препарата на фармацевтическом рынке в настоящий момент нет.

Исследования острой токсичности всегда являются первыми доклиническими экспериментами, поскольку именно эти параметры дают «дорогу в жизнь» вновь создаваемому лекарственному препарату. Исследования на животных предоставляют наиболее полную информацию о токсичности вещества, которое предполагается применять для человека.

Целью данного исследования явилось изучение параметров острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана (ЛОАП).

## **Материал и методы**

Исследования выполнены согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 N 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») и «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10], а также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

ЛОАП представляет собой порошок белого цвета с размером частиц 0,1 мм, содержание лития 0,5 % вес. Произведён в ООО ФК «Санат» по Лабораторному регламенту № 7-015, разработанному в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии. Лития цитрат четырехводный, входящий в состав ЛОАП, произведен в ООО «Алтайфарм» по ТУ 6-09-431-84.

В «остром» эксперименте ЛОАП вводили внутривентрикулярно мышам и крысам в дозах, представленных в табл. 1. Внутривентрикулярное введение не представилось возможным из-за отсутствия растворимости у ЛОАП и невозможности прохождения взвеси через иглу для инъекции.

Животные контрольной группы получали растворитель в эквивалентном объеме. Максимальной дозой для введения служило количество препарата в максимально возможном для введения объеме вещества, соответственно виду животного, весу, способу введения. Для приготовления суспензии ЛОАП навеску фармацевтической субстанции помещали в ступку и растирали с небольшим количеством 1%-го раствора крахмала, затем доводили до нужного объема раствором крахмала и тщательно перемешивали. Дозы готовили непосредственно перед введением. Все манипуляции документировали и прикладывали в папку по исследованию. Введение суспензии ЛОАП осуществляли утром с 10:00 до 11:00.

Эксперименты выполнены на мышах (аутбредные, конвенциональные) массой 20–30 г (20 самцов и 20 самок) и крысах (аутбредные, конвенциональные) массой 270–340 г (20 самцов и 20 самок) по схемам, приведенным в табл. 1. В «остром» эксперименте суспензию ЛОАП вводили внутривентрикулярно мышам и крысам в дозах, представленных в табл. 1. Дозы 12 000 мг/кг и 10 000 мг/кг лекарственного средства вводили в два приема с интервалом в 4 часа, ввиду большого объема вещества, для оптимального растворения в крахмальном геле. Дозу 5000 мг/кг вводили однократно. Животные контрольной группы получали растворитель в эквивалентном объеме. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней.

Грызуны являются стандартными объектами для доклинических исследований токсичности лекарственных средств. Мыши и крысы (грызуны) рекомендуются нормативными документами в качестве одних из тест-систем для исследования общей токсичности. Количество животных, используемое в данном исследовании, достаточно для полной регистрации изучаемых эффектов и соответствует рекомендациям [10].

В эксперименте использовали по 20 самок и 20 самцов мышей и крыс сток CD-1 и CD соответственно (аутбредные, конвенциональные), поставщик – отдел экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Возраст животных к началу введения составлял 8 недель, масса тела – 20–30 г (мыши), 270–340 г (крысы). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Principles on Good Laboratory Practice (OECD, ENV/ MC/ CUEM (98)17, 1997); ГОСТ P53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD); «Руководством по проведению доклинических

Таблица 1. Дизайн исследования острой токсичности ЛОАП

Table 1. Design of LOAP acute toxicity study

Группа	Количество животных	Вводимая субстанция	Доза, мг/кг	Объем, мл	Режим внутрижелудочного введения
Контроль, мыши	5 самцов, 5 самок	Растворитель	–	1 мл	Однократно
ЛОАП, мыши (5 самцов, 5 самок на дозу)	15 самцов, 15 самок	ЛОАП	12 000	1 мл	Двукратно
			10 000		Двукратно
			5000		Однократно
Контроль, крысы	5 самцов, 5 самок	Растворитель	–	5 мл	Однократно
ЛОАП, крысы (5 самцов, 5 самок на дозу)	15 самцов, 15 самок	ЛОАП	12 000	5-8 мл	Двукратно
			10 000		Двукратно
			5000		Однократно

Примечание. Растворитель – 1%-й крахмальный гель.

исследований лекарственных средств» [10]. До эксперимента и в течение всего периода исследования грызуны находились в виварии при температуре воздуха +18–26 °С, относительной влажности 30–70 %, объеме воздухообмена (вытяжка:приток) 8 : 10, с 10-кратной сменой объема воздуха комнаты в час, в световом режиме (день:ночь) 12 : 12 ч (цикл освещения искусственный), уровне шума не более 65 дБ. Животные были адаптированы в боксе лаборатории в течение 7 дней до начала введения препарата. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр их внешнего состояния и клинический осмотр до рандомизации. Особи с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы не включались. Животные распределялись по группам случайным образом, с использованием в качестве критерия массы тела так, чтобы индивидуальная масса грызуна не отличалась более чем на 10 % от средней массы животных одного пола.

Препарат вводился внутрижелудочно, объемом введения для мышей не превышал 1 мл, для крыс – 8 мл. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 дней. Выявление смертности, тяжелого состояния, признаков токсичности

и оценка общего состояния здоровья проводились один или два раза в день (в первой и во второй половине дня) во всех группах в течение всего периода наблюдения. Осмотр осуществлялся в клетке, на руках и, при необходимости, на открытой поверхности. Масса тела регистрировалась во всех группах перед первым введением, на 8-й и 15-й дни исследования.

При статистической обработке полученных результатов вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего арифметического ( $SE$ ), результаты представляли в виде  $M \pm SE$ . Для оценки достоверности различий между группами применяли  $t$ -критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В остром эксперименте на мышах показано, что после внутрижелудочного введения суспензии ЛОАП у животных наблюдалась гиподинамия в течение 15–20 мин, ни одна особь не погибла (табл. 2). При запланированной эвтаназии на 15-й день проведен осмотр желудка (место введения). Никаких макроскопических признаков, свидетельствующих о его поражении (гипере-

Таблица 2. Влияние однократного внутрижелудочного введения ЛОАП на выживаемость мышей и крыс

Table 2. Effect of a single intragastric administration of LOAP on mice and rat survival

Доза, мг/кг	Самцы		Самки		Общее количество	
	Мыши	Крысы	Мыши	Крысы	Мыши	Крысы
12 000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0
10 000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0
5000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0

Примечание. Результаты представлены в виде  $N/n$ , где  $N$  – количество взятых в опыт животных,  $n$  – количество выживших.

**Таблица 3.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у мышей-самцов после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 3.** Body weight (g) and weight gain (%) of male mice after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	34,98 ± 0,74	34,52 ± 0,39	34,86 ± 1,07	33,68 ± 1,15
8-й	36,66 ± 0,94	35,12 ± 0,92	37,08 ± 0,53	35,82 ± 0,96
15-й	37,44 ± 0,82	36,36 ± 0,89	38,02 ± 0,69	36,94 ± 1,05
Прирост на 8-й день, %	4,79 ± 1,31	1,85 ± 3,37	6,62 ± 2,15	6,53 ± 2,16
Прирост на 15-й день, %	7,06 ± 1,42	5,43 ± 3,26	9,28 ± 2,08	9,88 ± 2,65

**Таблица 4.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у мышей-самок после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 4.** Total body weight (g) and weight gain (%) of female mice after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	25,26 ± 0,54	25,86 ± 0,28	24,90 ± 0,56	25,14 ± 0,67
8-й	26,02 ± 0,81	26,06 ± 0,34	26,18 ± 0,20	26,12 ± 0,63
15-й	27,16 ± 0,90	27,28 ± 0,31	27,04 ± 0,19	27,16 ± 0,45
Прирост на 8-й день, %	2,94 ± 1,37	0,78 ± 0,98	5,29 ± 1,78	3,98 ± 1,76
Прирост на 15-й день, %	7,43 ± 1,61	5,53 ± 1,45	8,80 ± 2,37	8,20 ± 1,98

мия, нарушение целостности слизистой оболочки) не обнаружено. Таким образом, препарат при внутрижелудочном введении в изученных дозах не обладает местно-раздражающим действием на слизистую оболочку желудка. По результатам проведенного исследования пробит-анализ не проводился, так как не была достигнута летальная доза для животных. Однократное внутрижелудочное введение ЛОАП не влияло на массу тела. Исходная средняя масса тела и ее прирост (как у самок, так и у самцов) во всех группах достоверно не различались. На протяжении всего исследования по величине данного показателя и ее динамике (табл. 3 и 4) животные экспериментальных и контрольных групп не различались.

Таким образом, по результатам проведенных экспериментов по внутрижелудочному вве-

дения мышам в максимально возможных дозах (5000 мг/кг и более), ЛОАП может быть отнесен к 4-му классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76.

В остром эксперименте на крысах после внутрижелудочного введения ЛОАП у животных наблюдалась гиподинамия в течение 15–20 мин, летальных исходов не было (см. табл. 2). При запланированной эвтаназии на 15-й день проведен осмотр желудка (место введения). Никаких макроскопических признаков, свидетельствующих о его поражении (гиперемия, нарушение целостности слизистой оболочки) не обнаружено. По результатам проведенного исследования пробит-анализ не проводился, так как не была достигнута летальная доза. В ходе эксперимента не выявлено достоверных различий в массе тела животных и его приросте (табл. 5 и 6).

**Таблица 5.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у крыс-самцов после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 5.** Total body weight (g) and weight gain (%) of male rats after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	402,00 ± 9,63	393,60 ± 15,52	409,00 ± 4,56	407,40 ± 5,42
8-й	427,00 ± 13,91	416,40 ± 18,55	433,60 ± 9,38	437,00 ± 4,60
15-й	451,20 ± 15,89	442,00 ± 16,31	460,00 ± 11,62	471,40 ± 5,12
Прирост на 8-й день, %	6,14 ± 1,22	5,71 ± 0,85	5,97 ± 1,31	7,07 ± 1,56
Прирост на 15-й день, %	12,15 ± 1,86	12,37 ± 1,11	12,41 ± 1,71	14,77 ± 1,99

Таблица 6. Масса тела (g) и ее прирост (%) у крыс-самок после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

Table 6. Total body weight (g) and weight gain (%) of female rats after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	252,80 ± 5,45	265,60 ± 6,70	256,80 ± 7,69	249,60 ± 3,26
8-й	271,00 ± 2,66	278,60 ± 7,35	269,20 ± 7,90	265,60 ± 2,84
15-й	296,20 ± 2,03	297,80 ± 2,29	293,00 ± 8,31	289,20 ± 3,50
Прирост на 8-й день, %	7,33 ± 1,70	4,92 ± 1,47	4,84 ± 0,52	6,44 ± 0,97
Прирост на 15-й день, %	17,33 ± 1,96	12,40 ± 2,84	14,13 ± 0,76	15,90 ± 1,24

Таким образом, однократное внутрижелудочное введение лекарственного средства во всех дозах не влияет на массу тела крыс. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, по результатам исследования на крысах ЛОАП может быть отнесен к классу опасности 4 (5000 мг/кг и более).

### Заключение

Однократное внутрижелудочное введение ЛОАП во всех изученных дозах не вызывает гибели лабораторных животных, не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую оболочку желудка как у мышей, так и у крыс, не влияет на общее состояние, внешний вид и поведение, а также на массу тела и ее прирост. Не выявлено различий воздействия ЛОАП у самок и самцов. Согласно полученным результатам, ЛОАП может быть отнесен к 4-му классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76). Внутрибрюшинное введение ЛОАП не представилось возможным ввиду его полной нерастворимости в воде и невозможности прохождения взвеси через инъекционную иглу. Так как введение препарата в дозах, предусмотренных протоколом исследования, в том числе в максимально возможном для введения объеме, не вызывало гибели животных, определение значения ЛД<sub>50</sub> для групп самцов и самок не представляется возможным.

### Список литературы / References

1. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Bipolar or related disorders [Electronic resource]. Available at: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>. Access date: 05/12/2020.
2. Post R.M. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43 (5): 1174–1179. doi: 10.1038/npp.2017.238
3. Öhlund L., Ott M., Oja S., Bergqvist M., Lundqvist R., Sandlund M., Renberg S.E., Werneke U. Reasons for lithium discontinuation in men and women

with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2018; 18 (1): 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1

4. Rybakowski J.K. Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front. Mol. Neurosci*. 2018; 11: 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349

5. Рачковская Л.Н., Коненков В.И., Пармон В.Н., Бородин Ю.И., Летагин А.Ю., Королев М.А., Тертишников И.В. Способ получения углеродминерального сорбента. Пат. РФ № 2529535; Опубл. 27.09.2014.

Rachkovskaya L.N., Konenkov V.I., Parmon V.N., Borodin Yu.I., Letyagin A.Yu., Korolev M.A., Tertishnikov I.V. The method of obtaining carbon mineral sorbent. Patent RF № 2529535; Publ. 27.09.2014. [In Russian].

6. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летагин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи соврем. биологии*. 2014; 134 (3): 236–248.

Borodin Ju.I., Konenkov V.I., Parmon V.N., Ljubarskij M.S., Rachkovskaja L.N., Bgatova N.P., Letjagin A.Ju. Biological properties of sorbents and prospects for their application. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2014; 134 (3): 236–248. [In Russian].

7. Чукин Г.Д. Строение оксида алюминия и катализаторов гидрообессеривания. Механизмы реакций. М.: Принта, 2010. 288 с.

Chukin G.D. The structure of aluminum oxide and hydrodesulfurization catalysts. Mechanisms of reactions. Moscow: Printa, 2010. 288 p. [In Russian].

8. Рачковская Л.Н., Попова Т.В., Котлярова А.А., Мищурина С.В., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Робинсон М.В., Мадонов П.Г., Королёв М.А., Летагин А.Ю. Модифицированные сорбенты для гигиенического использования. *Вестн. КРСУ*. 2019; 19 (1): 94–96.

Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Kotlyarova A.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Robinson M.V., Madonov P.G., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyansko-*



*go univerteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2019; 19 (1): 94–96. [In Russian].

9. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; (4): 16–23.

Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R. Dynamics of lithium distribution in various tissues after oral administration of lithium citrate in rats.

*Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017; (4): 16–23. [In Russian].

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, А.Н. Васильева. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Eds. A.N. Mironov, N.D. Bunatyan, A.N. Vasilyeva. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p.

#### Сведения об авторах:

**Максим Александрович Королев**, к.м.н., ORCID: 000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

**Любовь Никифоровна Рачковская**, к.х.н., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru

**Павел Геннадьевич Мадонов**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4645-2232, e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Анна Вениаминовна Шурлыгина**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna\_v\_s@mail.rugical

**Эдмунд Эдмундович Рачковский**, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3756-4873, noolit@niikel.ru

**Андрей Юрьевич Лetyагин**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

**Владимир Иосифович Коненков**, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270,

e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Алексей Александрович Чурин**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Юрьевна Дубская**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Владимировна Ветошкина**, к.б.н. ORCID: 0000-0003-4167-1612, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Любовь Александровна Сандрикина**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Ивановна Фомина**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4724-2480, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Елена Павловна Федорова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

#### Information about the authors:

**Maxim A. Korolev**, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-4890-084, e-mail: kormax@bk.ru

**Lyubov N. Rachkovskaya**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru

**Pavel G. Madonov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4645-2232,

e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Anna V. Shurlygina**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

**Edmund E. Rachkovsky**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: noolit@niikel.ru

**Andrey Yu. Letyagin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-

andrey@yandex.ru

**Vladimir I. Konenkov**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,

e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Alexey A. Churin**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana Yu. Dubskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana V. Vetoshkina**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4167-1612,

e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Lyubov A. Sandrikina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana I. Fomina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4724-2480, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Elena P. Fedorova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

*Поступила в редакцию 02.07.2020*

*После доработки 09.08.2020*

*Принята к публикации 29.08.2020*

*Received 02.07.2020*

*Revision received 09.08.2020*

*Accepted 29.08.2020*

## Иммуногенетическая характеристика потенциальных неродственных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей

С.С. Кутявина, М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова, О.А. Махова, И.В. Парамонов

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА  
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

### Резюме

Цель исследования – изучить особенности распределения HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей. **Материал и методы.** Проведено HLA-типирование по технологии Sequence Based Typing 2683 образцов цельной крови, полученных от потенциальных неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных в Свердловской ( $n = 1018$ ), Саратовской ( $n = 825$ ) Ярославской ( $n = 604$ ) и Владимирской ( $n = 236$ ) областях. Частоты HLA-аллелей и гаплотипов определены методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных. **Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенных исследований во всех четырех изученных популяциях выявлено 16 аллельных вариантов локуса HLA-A, 13 – локуса HLA-C, 13 – локуса HLA-DRB1. В локусе HLA-B в популяциях Свердловской и Ярославской областей обнаружено 28 аллельных вариантов, в Саратовской – 27, во Владимирской – 25. Частотами встречаемости выше 10 % характеризуются аллельные варианты HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-C\*07, HLA-C\*06, HLA-C\*04, HLA-C\*03, HLA-C\*12, HLA-DRB1\*15, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11. Самым распространенным четырехлокусным гаплотипом во всех исследованных популяциях является гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, на долю которого в Свердловской, Ярославской и Владимирской областях приходится более 4,0 % (4,4, 4,9 и 4,2 % соответственно), а в Саратовской области частота его встречаемости составляет 3,2 %. У жителей Свердловской и Саратовской областей выявлено четыре новых HLA-аллеля, зарегистрированных в Комитете по номенклатуре HLA-аллелей ВОЗ.

**Ключевые слова:** HLA-типирование, секвенирование, аллели, гаплотипы, доноры гемопоэтических стволовых клеток.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Логинова М.А., e-mail: loginova@niiigpk.ru

**Для цитирования:** Кутявина С.С., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика потенциальных неродственных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 53–65. doi: 10.15372/SSMJ20200506

## Immunogenetic characteristics of unrelated hematopoietic stem cell donors recruited in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions

S.S. Kut'yavina, M.A. Loginova, D.N. Smirnova, O.A. Makhova, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA  
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72

### Abstract

Aim of the study was to investigate the distribution features of HLA alleles and multilocus haplotypes in potential donors of hematopoietic stem cells recruiting in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions. **Material and methods.** Sequence Based Typing technology was used to identify human leukocyte antigen (HLA)-A, -B, -C,

-DRB1 alleles from 2683 Russian unrelated bone marrow volunteers living in the Sverdlovsk ( $n = 1018$ ), Saratov ( $n = 825$ ), Yaroslavl ( $n = 604$ ) and Vladimir ( $n = 236$ ) regions. HLA allele and haplotype frequencies were estimated via maximum-likelihood analysis from genotypic data through an expectation-maximization (EM) algorithm for unknown gametic phase. **Results and discussion.** In all studied populations, 16 HLA-A, 13 HLA-C, 13 HLA-DRB1 alleles were selected. In the locus HLA-B, 28 alleles were detected in the populations of the Sverdlovsk and Yaroslavl regions, 27 alleles – in the Saratov region, 25 alleles – in the Vladimir. Seventeen alleles, HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-C\*07, HLA-C\*06, HLA-C\*04, HLA-C\*03, HLA-C\*12, HLA-DRB1\*15, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*11 exhibit frequencies over 10 %. The highest frequency extended haplotype in the all studied populations HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, was observed frequencies of 4,4 % – in the Sverdlovsk region, 3,2 % – in the Saratov region, 4,9 % – in the Yaroslavl region and 4,2 % – in the Vladimir region. Routine HLA typing allowed us to define four new HLA alleles in the populations of the Sverdlovsk and Saratov region.

**Key words:** HLA typing, sequencing, alleles, haplotype, hematopoietic stem cells donors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Loginova M.A., e-mail: loginova@niigpk.ru

**Citation:** Kutyavina S.S., Loginova M.A., Smirnova D.N., Makhova O.A., Paramonov I.V. Immunogenetic characteristics of unrelated hematopoietic stem cell donors recruiting in the Sverdlovsk, Saratov, Yaroslavl and Vladimir regions. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 53–65. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200506

## Введение

Аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от неродственных доноров применяются для лечения широкого спектра гематологических, онкологических и некоторых наследственных заболеваний [1–4]. Совместимость по генам HLA (human leukocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены) является обязательным требованием при подборе неродственного донора для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК. HLA-система отвечает за приживление/отторжение донорских клеток и напрямую влияет на развитие острого посттрансплантационного осложнения (реакция «трансплантат против хозяина»), которое является одной из причин высокой смертности пациентов [1, 3–5]. В связи с экстремально высокой вариабельностью HLA-системы [6] вероятность нахождения потенциального неродственного донора для пациента напрямую зависит от размера регистра и его репрезентативности.

Регистр Всемирной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Association) в настоящее время включает в себя более 37 млн генетически охарактеризованных потенциальных доноров ГСК [7], большая часть которых относится к северо-американским и европейским популяциям, характеризующимся относительно низкой частотой встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов, присущих российским пациентам. Кроме того, стоимость клеточного материала из-

за рубежа варьирует от 20 тыс. евро (Европа) до 50 тыс. долл. (США).

В последние годы решением проблемы обеспечения отечественного здравоохранения аллогенным донорским материалом стало создание и развитие отечественной поисковой системы Bone Marrow Donor Search (BMDS), объединяющей 15 локальных регистров России и Казахстана [8]. На сегодняшний день число доноров, зарегистрированных в BMDS, превышает 95 тыс. человек [8].

Изучение иммуногенетических особенностей российских популяций важно для экономически эффективного расширения отечественного регистра потенциальных неродственных доноров ГСК и является крайне актуальной проблемой.

Цель исследования – изучить особенности распределения HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов у потенциальных доноров ГСК, проживающих на территориях Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей.

## Материал и методы

В исследование включено 2683 образца цельной крови, полученных от взрослых индивидумов, вступивших в регистр потенциальных неродственных доноров ГСК ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», проживающих на территориях Свердловской ( $n = 1018$ ), Саратовской ( $n = 825$ ), Ярославской ( $n = 604$ ) и Владимирской ( $n = 236$ ) областей.

Препараты геномной ДНК выделены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт –  $K_3$ EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с применением наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit и системы QIAcube (QIAGEN GmbH, Германия). Концентрацию и показатель чистоты препаратов ДНК определяли спектрофотометрическим методом на приборе TECAN Infinite 200 (TECAN, Швейцария, Австрия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 по технологии Sequence based typing (SBT) проводили с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (GenDx, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе 3500xl (Thermo Fisher Scientific, США), анализ полученных данных выполняли в программном обеспечении SBTengine (GenDx, Нидерланды).

Определение частот HLA-аллелей и пятилокусных гаплотипов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных осуществляли в программном обеспечении Arlequin v.3.5. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [9, 10].

## Результаты

В настоящее время к HLA-локусам, обладающим наибольшей иммуногенностью при подборе пар донор – реципиент, относят локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Именно по этим локусам все отечественные и большинство зарубежных трансплантационных центров осуществляют подбор доноров перед трансплантацией ГСК. Следует отметить, что при использовании большинства современных молекулярно-генетических методов HLA-типирования исследование каждого дополнительного локуса существенно увеличивает общую стоимость анализа. В связи с этим нами принято решение отказаться от наименее полиморфного локуса HLA-DQB1 при первичном типировании донора ГСК для регистра.

В ходе проведенного исследования у жителей каждой изученной территории по локусу HLA-A выявлено по 16 аллельных вариантов (табл. 1). Частоту встречаемости более 10 % имеют аллельные варианты HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24. Профиль распределения пяти часто встречающихся аллелей локуса HLA-A совпадает у доноров всех исследованных регионов: HLA-A\*02, HLA-A\*03, HLA-A\*01, HLA-A\*24, HLA-A\*11. Самый распространенный аллель HLA-A\*02 во всех популяциях доноров имеет ча-

стоту встречаемости, в 2 раза превышающую значение у следующего за ним. Наименьшей частотой встречаемости у доноров, рекрутированных в Свердловской, Саратовской и Владимирской областях, характеризуется аллель HLA-A\*69, выявленный в трех, одном и одном случае соответственно. В Ярославской области с минимальной частотой встречаемости выявлен аллель HLA-A\*74 (0,08 %).

Максимальным разнообразием характеризуется локус HLA-B: 28 аллелей выявлено у доноров, проживающих в Свердловской и Ярославской областях, 27 – в Саратовской и 25 – во Владимирской (табл. 2). Профили распределения первых трех наиболее распространенных аллелей совпадают у жителей Свердловской (B\*07 – 13,4 %, B\*35 – 10,9 %, B\*44 – 10,0 %) и Ярославской (B\*07 – 12,1 %, B\*35 – 11,7 %, B\*44 – 10,1 %) областей. Жители Саратовской (B\*35 – 11,8 %, B\*07 – 10,8 %, B\*44 – 8,8 %) и Владимирской (B\*07 – 13,3 %, B\*44 – 10,0 %, B\*35 – 8,3 %) областей показали не идентичный, но схожий профиль. Минимальной частотой встречаемости в изученных популяциях обладают аллели HLA-B\*53, HLA-B\*73 (Свердловская область), HLA-B\*45 (Саратовская область), HLA-B\*54 (Ярославская область), HLA-B\*46 (Владимирская область).

Количество аллельных вариантов локуса HLA-C, выявленных в популяциях Свердловской, Саратовской и Ярославской областей, равно 13, во Владимирской области – на один аллель больше (табл. 3), хотя выборка образцов в данном регионе меньше, чем в остальных. Профили распределения наиболее распространенных аллелей локуса HLA-C в исследованных популяциях не идентичны, но очень близки: C\*07 – 29,1 %, C\*06 – 13,1 %, C\*04 – 12,1 %, C\*03 – 11,5 %, C\*12 – 11,0 % (Свердловская область), C\*07 – 25,5 %, C\*04 – 13,3 %, C\*12 – 12,7 %, C\*06 – 12,5 % (Саратовская область), C\*07 – 27,9 %, C\*04 – 13,6 %, C\*12 – 11,9 %, C\*03 – 11,1 %, C\*06 – 10,9 % (Ярославская область), C\*07 – 28,6 %, C\*12 – 12,7 %, C\*03 – 11,4 %, C\*06 – 10,8 %, C\*04 – 10,0 % (Владимирская область).

По локусу DRB1 во всех изученных популяциях потенциальных доноров выявлено по 13 аллельных вариантов, шесть из которых имеют частоту встречаемости более 10 %, – HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*15, (табл. 4). Аллель HLA-DRB1\*15, являющийся самым распространенным в Свердловской (15,1 %), Саратовской (14,7 %) и Владимирской (14,4 %) областях, в Ярославской области занимает четвертое место (13,3 %). HLA-DRB1\*07, имеющий наибольшую

Таблица 1. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-A  
 Table 1. Frequencies of HLA-A alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)			Саратовская область (n = 825)			Ярославская область (n = 604)			Владимирская область (n = 236)		
A*02	0,270629	0,010792	A*02	0,294545	0,011056	A*02	0,293046	0,013129	A*02	0,300847	0,021583
A*03	0,156189	0,006471	A*03	0,139394	0,007843	A*03	0,144868	0,009748	A*03	0,141949	0,015703
A*01	0,117878	0,006924	A*01	0,121212	0,009076	A*01	0,137417	0,010915	A*01	0,110169	0,014225
A*24	0,108055	0,007497	A*24	0,107879	0,007578	A*24	0,113411	0,008418	A*24	0,108051	0,014608
A*11	0,063360	0,004853	A*11	0,066061	0,006367	A*11	0,057947	0,006695	A*11	0,061441	0,010390
A*68	0,053045	0,005203	A*26	0,045455	0,005383	A*26	0,043874	0,005090	A*26	0,055085	0,010601
A*25	0,044695	0,004358	A*25	0,040606	0,004562	A*25	0,043046	0,005733	A*25	0,044492	0,009928
A*26	0,044695	0,004760	A*68	0,037576	0,004786	A*68	0,042219	0,005445	A*68	0,036017	0,007921
A*32	0,033399	0,003613	A*30	0,031515	0,004704	A*32	0,031457	0,005420	A*32	0,029661	0,007415
A*31	0,028978	0,003795	A*32	0,029091	0,004159	A*31	0,022351	0,004021	A*30	0,025424	0,007738
A*30	0,023084	0,003495	A*31	0,023030	0,003485	A*23	0,019040	0,003369	A*29	0,021186	0,005966
A*23	0,021611	0,003219	A*33	0,023030	0,003955	A*33	0,017384	0,004259	A*31	0,021186	0,006661
A*33	0,018664	0,002676	A*23	0,022424	0,004088	A*29	0,014901	0,003195	A*23	0,016949	0,005390
A*29	0,008350	0,002004	A*29	0,012121	0,002569	A*30	0,013245	0,003431	A*33	0,012712	0,005666
A*66	0,005894	0,001643	A*66	0,005455	0,002095	A*66	0,004967	0,001779	A*66	0,012712	0,005316
A*69	0,001473	0,000917	A*69	0,000606	0,000680	A*74	0,000828	0,000877	A*69	0,002119	0,002334

Таблица 2. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-B  
Table 2. Frequencies of HLA-B alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)														
B*07	0,134086	0,008001	B*35	0,119394	0,008472	B*07	0,120861	0,008916	B*07	0,133475	0,014929	B*07	0,133475	0,014929
B*35	0,108546	0,006395	B*07	0,108485	0,007414	B*35	0,116722	0,009615	B*44	0,099576	0,014163	B*44	0,099576	0,014163
B*44	0,099705	0,006761	B*44	0,087879	0,006773	B*44	0,100993	0,008203	B*35	0,082627	0,013195	B*35	0,082627	0,013195
B*15	0,071709	0,005953	B*18	0,078182	0,006152	B*08	0,076987	0,007994	B*08	0,067797	0,012831	B*08	0,067797	0,012831
B*18	0,069745	0,005571	B*13	0,065455	0,005730	B*15	0,069536	0,006970	B*18	0,067797	0,012206	B*18	0,067797	0,012206
B*13	0,066306	0,005743	B*51	0,063636	0,006008	B*18	0,062914	0,007565	B*15	0,061441	0,010030	B*15	0,061441	0,010030
B*08	0,064342	0,006336	B*08	0,056364	0,005406	B*27	0,061258	0,007137	B*13	0,057203	0,010301	B*13	0,057203	0,010301
B*27	0,054028	0,005103	B*27	0,055152	0,005961	B*51	0,057947	0,007079	B*27	0,052966	0,010117	B*27	0,052966	0,010117
B*40	0,051572	0,005372	B*40	0,049091	0,005290	B*40	0,054636	0,006634	B*40	0,052966	0,010620	B*40	0,052966	0,010620
B*51	0,044204	0,004852	B*15	0,044242	0,005727	B*13	0,052152	0,005982	B*38	0,046610	0,009119	B*38	0,046610	0,009119
B*57	0,032417	0,004012	B*38	0,042424	0,005286	B*39	0,030629	0,005364	B*51	0,044492	0,009534	B*51	0,044492	0,009534
B*38	0,030943	0,004050	B*41	0,030909	0,004615	B*38	0,028974	0,005257	B*41	0,036017	0,008462	B*41	0,036017	0,008462
B*39	0,025540	0,003489	B*57	0,026667	0,003428	B*57	0,028974	0,004674	B*57	0,031780	0,009001	B*57	0,031780	0,009001
B*41	0,020138	0,002977	B*14	0,024848	0,004009	B*41	0,027318	0,004919	B*52	0,027542	0,007620	B*52	0,027542	0,007620
B*14	0,019646	0,003085	B*39	0,024848	0,003764	B*52	0,024834	0,004302	B*14	0,023305	0,006558	B*14	0,023305	0,006558
B*52	0,018664	0,002959	B*52	0,022424	0,003608	B*14	0,016556	0,003358	B*39	0,019068	0,006566	B*39	0,019068	0,006566
B*49	0,014244	0,002876	B*50	0,018788	0,003261	B*37	0,012417	0,003109	B*56	0,019068	0,006817	B*56	0,019068	0,006817
B*48	0,013261	0,002335	B*49	0,015152	0,002917	B*49	0,009934	0,003176	B*55	0,014831	0,005785	B*55	0,014831	0,005785
B*37	0,012770	0,002396	B*55	0,012727	0,003002	B*55	0,009106	0,002305	B*58	0,014831	0,005690	B*58	0,014831	0,005690
B*50	0,012770	0,002530	B*37	0,011515	0,002615	B*56	0,009106	0,002837	B*49	0,012712	0,005155	B*49	0,012712	0,005155
B*56	0,010806	0,002027	B*58	0,011515	0,002633	B*50	0,008278	0,002256	B*50	0,012712	0,005371	B*50	0,012712	0,005371
B*58	0,010806	0,002610	B*56	0,010909	0,002297	B*58	0,007450	0,002439	B*37	0,008475	0,004191	B*37	0,008475	0,004191
B*55	0,006876	0,001846	B*48	0,009697	0,002372	B*53	0,003311	0,001585	B*48	0,006356	0,004136	B*48	0,006356	0,004136
B*47	0,003438	0,001263	B*46	0,003636	0,001502	B*45	0,002483	0,001470	B*45	0,004237	0,002664	B*45	0,004237	0,002664
B*46	0,001473	0,000863	B*54	0,003636	0,001470	B*48	0,002483	0,001389	B*46	0,002119	0,001926	B*46	0,002119	0,001926
B*45	0,000982	0,000664	B*53	0,001818	0,001101	B*46	0,001656	0,001231	-	-	-	-	-	-
B*53	0,000491	0,000478	B*45	0,000606	0,000522	B*47	0,001656	0,001119	-	-	-	-	-	-
B*73	0,000491	0,000484	-	-	-	B*54	0,000828	0,000901	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-C  
 Table 3. Frequencies of HLA-C alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)			Саратовская область (n = 825)			Ярославская область (n = 604)			Владимирская область (n = 236)					
C*07	0,290766	0,010126	C*07	0,255152	0,011526	C*07	0,278974	0,012062	C*07	0,286017	0,021753	C*07	0,286017	0,021753
C*06	0,130648	0,008357	C*04	0,132727	0,008526	C*04	0,135762	0,009638	C*12	0,127119	0,015546	C*12	0,127119	0,015546
C*04	0,121316	0,007453	C*12	0,127273	0,008315	C*12	0,119205	0,009817	C*03	0,114407	0,012363	C*03	0,114407	0,012363
C*03	0,115422	0,007109	C*06	0,124848	0,008065	C*03	0,111755	0,009371	C*06	0,108051	0,013626	C*06	0,108051	0,013626
C*12	0,098723	0,006519	C*03	0,087879	0,006917	C*06	0,109272	0,010718	C*04	0,099576	0,012279	C*04	0,099576	0,012279
C*02	0,067289	0,005948	C*02	0,064242	0,005819	C*02	0,068709	0,006608	C*02	0,052966	0,009864	C*02	0,052966	0,009864
C*01	0,041749	0,003988	C*01	0,041818	0,004764	C*05	0,041391	0,006137	C*01	0,046610	0,009773	C*01	0,046610	0,009773
C*05	0,035363	0,003755	C*08	0,036970	0,004634	C*01	0,036424	0,005502	C*05	0,040254	0,008197	C*05	0,040254	0,008197
C*08	0,033890	0,004160	C*05	0,034545	0,004399	C*15	0,027318	0,004098	C*17	0,036017	0,009934	C*17	0,036017	0,009934
C*15	0,025049	0,004079	C*15	0,033939	0,004453	C*17	0,024007	0,004381	C*15	0,031780	0,008992	C*15	0,031780	0,008992
C*17	0,019155	0,003488	C*17	0,026061	0,003478	C*08	0,019868	0,003803	C*08	0,029661	0,007412	C*08	0,029661	0,007412
C*16	0,015226	0,002633	C*16	0,018182	0,003310	C*16	0,014901	0,003439	C*16	0,014831	0,005059	C*16	0,014831	0,005059
C*14	0,005403	0,001631	C*14	0,016364	0,002945	C*14	0,012417	0,003277	C*14	0,010593	0,004123	C*14	0,010593	0,004123
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 4. Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-DRB1

Table 4. Frequencies of HLA-DRB1 alleles

Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение	Аллель	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018)			Саратовская область (n = 825)			Ярославская область (n = 604)			Владимирская область (n = 236)		
DRB*15	0,150786	0,007341	DRB*15	0,147273	0,009342	DRB*07	0,139073	0,009745	DRB*15	0,144068	0,015617
DRB*07	0,150295	0,007845	DRB*07	0,138788	0,008002	DRB*13	0,139073	0,009173	DRB*13	0,139831	0,016271
DRB*01	0,142927	0,007695	DRB*11	0,133333	0,007456	DRB*01	0,135762	0,011452	DRB*11	0,120763	0,015257
DRB*13	0,129666	0,006857	DRB*13	0,122424	0,007896	DRB*15	0,133278	0,009317	DRB*07	0,114407	0,014455
DRB*04	0,115914	0,007448	DRB*04	0,121818	0,008019	DRB*11	0,127483	0,009776	DRB*01	0,112288	0,014170
DRB*11	0,107564	0,007376	DRB*01	0,104242	0,006537	DRB*04	0,114238	0,009271	DRB*04	0,108051	0,015544
DRB*03	0,070727	0,005484	DRB*03	0,072121	0,005441	DRB*03	0,091060	0,008786	DRB*03	0,091102	0,013957
DRB*08	0,038802	0,004122	DRB*16	0,049697	0,005161	DRB*16	0,031457	0,005674	DRB*16	0,067797	0,012656
DRB*16	0,029961	0,003648	DRB*08	0,030303	0,004453	DRB*08	0,025662	0,004975	DRB*08	0,033898	0,008664
DRB*12	0,023084	0,003190	DRB*12	0,024848	0,004002	DRB*14	0,019868	0,003984	DRB*12	0,021186	0,006108
DRB*09	0,017191	0,003342	DRB*14	0,022424	0,003357	DRB*12	0,018212	0,003945	DRB*14	0,016949	0,006189
DRB*14	0,016699	0,002981	DRB*09	0,016364	0,002877	DRB*09	0,013245	0,003298	DRB*09	0,014831	0,005573
DRB*10	0,006385	0,001613	DRB*10	0,016364	0,003056	DRB*10	0,011589	0,002915	DRB*10	0,014831	0,005713



частоту встречаемости в Ярославской области (13,9 %), в Свердловской и Саратовской областях является вторым по частоте (15,0 и 13,9 %) и четвертым во Владимирской области (11,4 %). Из данных табл. 4 следует, что первые четыре аллеля в каждой из изученных популяций имеют незначительные различия по частоте встречаемости. Наиболее редким во всех четырех популяциях является аллель HLA-DRB1\*10, характеризующийся высокой частотой встречаемости в популяциях Индии, Малайзии, Сенегала [11].

Четырехлокусные гаплотипы с частотой встречаемости более 1,0 % представлены в табл. 5. Максимальной частотой встречаемости во всех изученных регионах характеризуется гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, на его долю приходится 4,4 % от общего числа выявленных гаплотипов в Свердловской области, 3,2 % – в Саратовской области, 4,9 % – в Ярославской области, 4,2 % – во Владимирской области. Также лидирующие позиции во всех популяциях занимают гаплотипы HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15, HLA-A\*03-B\*35-C\*04-DRB1\*01, HLA-A\*02-B\*13-C\*06-DRB1\*07.

## Обсуждение

Все изученные в данной работе популяции можно отнести к мононациональным. Русскими являются 90,6 % населения Свердловской области, 87,5 % населения Саратовской области, 96,0 % населения Ярославской области, 95,6 % населения Владимирской области [12]. Именно поэтому аллельные профили частот встречаемости локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 у доноров данных регионов очень схожи между собой и с другими региональными российскими популяциями.

Аллельный вариант HLA-A\*02, самый распространенный в изученных популяциях, также является самым частым у потенциальных доноров ГСК в следующих регистрах: уральском региональном регистре – 30,4 % [13], регистре ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России – 30,4 % [14], общественном регистре Югорского НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток – 29,8 % [15], регистре Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова – 29,4 % [16]. Во всех указанных регистрах данный вариант имеет частоту встречаемости примерно в 2 раза больше, чем у следующего за ним варианта, что является признаком европеоидной популяции [11]. Идентичный профиль распределения наиболее часто встречающихся аллелей локуса HLA-A определен у жителей Москвы (HLA-A\*02 –

29,5 %, HLA-A\*03 – 19,8 %, HLA-A\*01 – 11,9 %, HLA-A\*24 – 11,1 %, HLA-A\*11 – 6,6 %) [17] и в популяции татар, проживающих на территории Южно-Уральского округа (HLA-A\*02 – 27,4 %, HLA-A\*03 – 15,9 %, HLA-A\*01 – 11,8 %, HLA-A\*24 – 10,7 %, HLA-A\*11 – 7,4 %) [18]. Схожие профили распределения с незначительными отличиями выявлены у жителей Кировской (HLA-A\*02 – 28,4 %, HLA-A\*03 – 17,0 %, HLA-A\*24 – 12,7 %, HLA-A\*01 – 11,8 %) [19] и Новосибирской областей (HLA-A\*02 – 29,25 %, HLA-A\*01 – 14,0 %, HLA-A\*03 – 13,5 %, HLA-A\*24 – 10,7 %) [20].

Аллельные варианты HLA-B\*07, HLA-B\*35, HLA-B\*44, являющиеся самыми распространенными во всех четырех исследованных популяциях, также имеют высокую частоту встречаемости во многих российских регионах: у русских, проживающих в Челябинской области (14,09 %, 11,12 %, 8,92 %) [18], русских доноров Уральского регионального регистра (12,6 %, 11,9 %, 8,4 %) [13], доноров из республики Чувашия (18,9 %, 18,3 %, 5,0 %) [21], Северо-Западного округа (14,6 %, 12,7 %, 9,3 %) [22], Кировской области (15,3 %, 2,7 %, 9,3 %) [19].

Преобладанием аллельного варианта HLA-C\*07, имеющего частоту встречаемости в исследованных популяциях более 25,0 %, характеризуется большинство мировых популяций [11]. Вероятно, это обусловлено тем, что сразу два аллеля указанной аллельной группы – HLA-C\*07:01 и HLA-C\*07:02 – обладают высокой частотой встречаемости. Профиль распределения часто встречающихся аллелей локуса HLA-C у доноров Ярославской и Саратовской областей близок к профилю русских татар (HLA-C\*07 – 24,8 %, HLA-C\*04 – 15,8 %, HLA-C\*06 – 14,6 %, HLA-C\*12 – 12,0 %, HLA-C\*03 – 8,6 %) [13], у доноров Владимирской области – профилю доноров Москвы (HLA-C\*07 – 25,7 %, HLA-C\*12 – 13,4 %, HLA-C\*06 – 13,0 %, HLA-C\*04 – 12,8 %, HLA-C\*03 – 9,1 %) [17]. Во Владимирской области выявлен редкий для европейских популяций вариант HLA-C\*18 (0,21 %), характерный для жителей африканского континента и Южной Азии [11], который, однако, ранее обнаруживался в некоторых российских популяциях также с очень низкой частотой [13, 18, 20, 23, 24].

Первые шесть аллельных вариантов в локусе HLA-DRB1 во всех изученных популяциях – HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*15 – обладают близкими частотами встречаемости. Эти же аллельные варианты также с близкими значениями частот встречаемости выявлены во многих российских популяциях: у доноров ре-

Таблица 5. Частоты встречаемости HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов

Table 5. Frequency of HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes

Гаплотип	Частота встречаемости	Стандартное отклонение
Свердловская область (n = 1018): в общей сложности было определено 752 гаплотипа из 6205 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,044131	0,005111
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,033583	0,004132
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029923	0,003911
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,025384	0,003789
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,018553	0,003485
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,013045	0,003104
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,011269	0,002546
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,010976	0,002530
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,010660	0,002813
Саратовская область (n = 825): в общей сложности было определено 713 гаплотипов из 5790 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,031942	0,004107
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026504	0,004658
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020074	0,003862
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,017673	0,003556
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,015690	0,003385
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,015562	0,003046
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014825	0,002770
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,013054	0,003595
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,010750	0,002846
Ярославская область (n = 604): в общей сложности было определено 526 гаплотипов из 4181 потенциально возможного		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,048656	0,005539
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,034115	0,005413
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,022223	0,005148
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,021022	0,005138
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,019053	0,005215
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,016536	0,003404
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,013327	0,003721
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,012777	0,003706
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011927	0,003619
A*02-B*57-C*06-DRB1*07	0,010014	0,003340
Владимирская область (n = 236): в общей сложности было определено 266 гаплотипов из 2239 потенциально возможных		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,042373	0,009122
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,024781	0,007621
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,024683	0,009342
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,021774	0,008032
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,017376	0,006538
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,017039	0,006055
A*02-B*27-C*02-DRB1*16	0,016949	0,006497
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,014831	0,005559
A*02-B*44-C*07-DRB1*16	0,014831	0,006341
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,014831	0,005626
A*02-B*07-C*07-DRB1*13	0,012362	0,006062
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010593	0,005189
A*02-B*14-C*08-DRB1*13	0,010593	0,005071
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,010593	0,005106
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,010593	0,005091

**Таблица 6.** Характеристика новых аллелей, выявленных в популяциях Свердловской и Саратовской областей**Table 6.** Novel alleles identified in Sverdlovsk and Saratov regions

№ п/п	Аллель	Описание замены [28]	Дата регистрации [28]	Регион выявления
1	V*27:02:03	Синонимичная, 4-й экзон	2016-10-31	Свердловская область
2	C*15:04:03	Синонимичная, 4-й экзон	2016-10-31	Свердловская область
3	A*31:128	Кодирующая, 4-й экзон	2017-09-29	Саратовская область
4	C*08:19:02	Синонимичная, 3-й экзон	2017-12-28	Саратовская область

гистров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России [14] и Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [16], у жителей Северо-Западного округа [22], Кировской [19], Вологодской [11], Костромской [11] областей, республики Марий-Эл [11].

Несмотря на различия в профилях распределения часто встречающихся аллелей в каждом из изученных локусов, наибольшей частотой встречаемости во всех исследованных популяциях обладает четырехлокусный гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03, что объясняется неравновесностью сцепления HLA-локусов при наследовании. Гаплотип HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03 соответствует самому высокочастотному гаплотипу большинства европейских популяций доноров: европейцев, рекрутированных NMDP США (6,5 %), Испании (6,1 %), Польши (6,0 %), Австрии (3,8 %), Албании (3,1 %) [11, 25, 26]. Максимальной частотой выявления данного гаплотипа характеризуются популяции доноров Северо-Западной Англии (9,5 %) и англичан, рекрутированных DKMS (8,0 %) [11]. Следует отметить, что для российских популяций частота этого гаплотипа понижена по сравнению с европейскими. Данный гаплотип в низком разрешении выявлен у русских татар с частотой встречаемости 2,1 % [18], в высоком разрешении – у алеутов острова Беринга (HLA-A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01 – 1,4 %) [27], жителей Карелии (HLA-A\*01:01-B\*08:01-C\*07:01-DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 – 3,9 %) [11], Северной Осетии (HLA-A\*01-B\*08-C\*07:01-DRB1\*03-DQB1\*02 – 1,2 %) [11] и Забайкальского края (HLA-A\*01-B\*08-C\*07:01-DRB1\*03:01-DQB1\*02 – 1,0 %) [11].

Гаплотип HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15, расположенный на втором месте у жителей Свердловской и Саратовской областей, на третьем месте в популяции Ярославской области и на четвертом – во Владимирской области, примерно с такой же частотой встречаемости выявлен в Испании (2,6 %), в Польше (2,6 %) [25, 26] в высоком разрешении. С максимальной частотой

для мировых популяций доноров ГСК гаплотип HLA-A\*03-B\*07-C\*07-DRB1\*15 обнаружен на юге Ирландии (4,3 %), в Северо-Западной Англии (4,2 %), Австрии (4,0 %) [11]. Указанный гаплотип также выявлен в популяциях Северной Осетии (4,3 %) [11] и Карелии (3,5 %) [11].

Профили распределения HLA-A-B-C-DRB1 гаплотипов с частотой встречаемости свыше 1,0 % во всех четырех изученных популяциях близки, но не идентичны. Так, в Саратовской области с частотой встречаемости 1,5 % выявлен гаплотип HLA-A\*30-B\*13-C\*06-DRB1\*07, более характерный для популяций Китая, Тайваня, Кореи [11], в России указанный гаплотип обнаружен у бурят трансбайкальской территории [11]. Гаплотип HLA-A\*02-B\*57-C\*06-DRB1\*07, выявленный у жителей Ярославской области, с частотой встречаемости 1,0 %, в трех других исследованных популяциях имеет значительно меньшую частоту встречаемости. Данный гаплотип в высоком разрешении примерно с такой же частотой встречаемости характерен для населения Южной Ирландии [11], с более низкой частотой – для доноров Польши, Хорватии, Голландии [11, 26].

В ходе исследования в популяциях доноров Свердловской и Саратовской областей выявлено четыре новых аллеля [27]. Их перечень и характеристика приведены в табл. 6, из представленных в ней данных следует, что только один аллель из четырех характеризуется заменой, приводящей к изменению структуры белка. Все аллели выявлены по одному разу.

## Заключение

Проведенное исследование показало близость иммуногенетического профиля HLA-аллелей и мультилокусных гаплотипов популяций доноров Свердловской, Саратовской, Ярославской и Владимирской областей многим российским и некоторым европейским популяциям. Выявленные новые аллели, а также более низкая частота встречаемости основных четырехлокусных гаплотипов в сравнении с европейскими популяциями доноров, свидетельствующие о высокой

гетерогенности популяций, подтверждают актуальность расширения российского регистра даже за счет жителей практически мононациональных регионов. Кроме того, расширение национально-го регистра потенциальных доноров ГСК остается перспективным направлением, поскольку позволит снизить стоимость, повысить вероятность и ускорить процесс подбора совместимых неродственных доноров ГСК для российских пациентов, относительно поиска и активации в зарубежных регистрах.

## Список литературы / References

1. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). *Вестн. гематологии* 2015; XI (3): 1–20.
1. Gricaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.YU. Some aspects of hemopoietic stem cell transplantation to patients with oncohematological disorders (lecture). *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; XI (3): 1–20. [In Russian].
2. Кокорев О.В., Чердынцева Н.В., Зайцев К.В., Волгушев С.В. Теоретические и практические аспекты трансплантации стволовых клеток в онкологии. *Сиб. онкол. журн.* 2005; 16 (4): 53–61.
2. Kokorev O.V., Cherdynceva N.V., Zajcev K.V., Volgushev S.V. Theoretical and practical aspects of hemopoietic stem cell transplantation in oncology. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2005; 16 (4), 53–61. [In Russian].
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. *Рос. журн. дет. гематологии и онкологии*. 2017; 4 (2): 46–69. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69
3. Pop V.P., Rukavicyn O.A. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: Perspectives and alternatives, own experience. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (2): 46–69. [In Russian]. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69
4. Hematopoietic stem cell transplantation. A handbook for clinicians. Ed. J.R. Wingard, D.A. Gastineau, H.L. Leather, Z.M. Szczepiorkowski, E.L. Snyder. 2nd Edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
5. Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячуев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С., Масчан М.А., Скоробогатов Е.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. *Онкогематология*. 2017; 12 (2): 54–61. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61
5. Skvorcova Yu.V., Shelihova L.N., Myakova N.V., Biyachuev E.R., Konovalov D.M., Abramov D.S., Maschan M.A., Skorobogatov E.V., Rumyancev A.G., Maschan A.A. Lymphoid neoplasms after allogenic hematopoietic stem cells transplantation. The case of secondary Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis with post-transplant lymphoproliferative disease. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2017; 12 (2): 54–61. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61
6. HLA alleles numbers. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>
7. WMDA Global Trend Report. Summary 2018. Available at: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2019/08/17072019-GTR-Graphs-Summary-2018.pdf>
8. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Клин. онкогематология*. 2017; 10 (1): 39–44.
8. Makarenko O.A., Alyanskij A.L., Ivanova N.E., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Pevcov D.E., Golovacheva A.A., Kuz'mich E.V., Afanas'ev B.V. Effectiveness of Search for Unrelated donor of hematopoietic stem cells using russian system Bone Marrow Donor Search: Experience of R.M. Gorbacheva Scientific research institute of pediatric hematology and transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 39–44.
9. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995; 12: 921–927. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evol. Bioinform. Online*. 2005; 1: 47–50.
11. The allele frequency net database. Available at: <http://www.allelefrequencies.net/>
12. Население России: численность, динамика, статистика. Режим доступа: <http://www.statdata.ru/russia>
12. The population of Russia: size, dynamics, statistics. Available at: <http://www.statdata.ru/russia> [In Russian].
13. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В., Теплякова О.В., Румянцева А.В., Тепляков И.И. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости уральского регионального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Иммунология*. 2017; 38 (2): 82–86. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V., Telyakova O.V., Romyanceva A.V., Telyakov I.I. Genetic polymorphism of histocompatibility antigens peculiarities in Urals regionals registry of hematopoietic stem cell donors. *Immunologiya = Immunology*. 2017; 38 (2): 82–86. [In Russian]. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

14. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A\*/B\*С\*/DRB1\*/DQB1\*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 (2): 65–70. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70

Hamaganova E.G., Kuz'minova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A\*/B\*С\*/DRB1\*/DQB1-genes and haplotypes in self-assessment as the Russians donors of bone marrow registry (National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2017; 62 (2): 65–70. [In Russian]. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70

15. Преймачук Е.А., Степанов А.А., Коротаев Е.В., Пономарев С.А. Распределение аллелей HLA у жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Вестн. гематологии*. 2015; 11 (2): 25–27.

Prejmachuk E.A., Stepanov A.A., Korotaev E.V., Ponomarev S.A. Distribution of HLA alleles among inhabitants of the Khanty-Mansiysk Region. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; 11 (2): 25–27. [In Russian].

16. Алянский А.Л., Кузьмич Е.В., Макаренко О.А., Тимофеева Н.П., Хорошайлова А.Е., Ермолина В.В., Мерзлякова С.В., Иванова Н.Е., Афанасьев Б.В. Распределение частот HLA аллелей и гаплотипов в регистре доноров костного мозга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. *Вестн. гематологии*. 2015; 11 (2): 5–6.

Alyanskij A.L., Kuz'mich E.V., Makarenko O.A., Timofeeva N.P., Horoshajlova A.E., Ermolina V.V., Merzlyakova S.V., Ivanova N.E., Afanas'ev B.V. Frequency distribution of HLA alleles and haplotypes in the bone marrow donor registry of St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2015; 11 (2): 5–6. [In Russian].

17. Pukhlikova T., Lebedeva L., Chumak A., Pavlenko S., Zinkin V., Mayorova O. The frequency of HLA-A/B/DRB1 haplotypes in the Russian population of the Moscow region. *Tissue Antigens*. 2015; 85 (5): 396.

18. Суслова Т.А., Рудакова Г.А., Хромова Е.Б., Вавилов М.Н., Беляева С.В. Вклад в генофонд HLA регистра доноров стволовой клетки различных национальностей, проживающих в Челябинской области. *Вестн. Челяб. гос. ун-та*. 2015; (21): 28–35.

Suslova T.A., Rudakova G.A., Hromova E.B., Vavilov M.N., Belyaeva S.V. The contribution to the gene pool of HLA donor register of stem cells of different nationalities living in the Chelyabinsk region. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2015; (21): 28–35. [In Russian].

19. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. *Вестн. службы крови России*. 2012; (1): 24–28.

Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. Genetic characteristics of population living on the territory of Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of the Blood Service of Russia*. 2012; (1): 24–28. [In Russian].

20. Логинова М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клин. лаб. диагностика*. 2016; 61 (7): 422–428. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428

Loginova M.A., Paramonov I.V., Hal'zov K.V., Moor YU.V. The genetic characteristics of Novosibirsk donor of hematopoietic stem cells. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016; 61 (7): 422–428. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428

21. Arnais-Villena J., Martinez-Lazo J., Moscoso J., Livshits J., Zamora E., Gomez-Casado S., Silver-Redondo C., Melvin K., Crawford M.H. HLA genes in the Chuvashian population from European Russia: admixture of Central European and Mediterranean Populations. *Hum. Biol.* 2003; 75 (3), 375–392. doi: 10.1353/hub.2003.0040

22. Evseeva I., Spurkland A., Torsby E., Smerdel A., Boldyreva M., Tranebjaerg L., Groudakova I., Gouskova L., Alexeev L.L. HLA profile of three ethnic groups living in the North-West region of Russia. *Tissue Antigens*. 2002; 59, 38–43. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590107.x

23. Pavlova A., Sokolova Yu., Pavlova I., Bubnova L., Bessmeltev S. Polymorphism of cytokine genes in a healthy population from the North-West region of Russia. *Tissue Antigens*. 2013; 81 (5): 322–323.

Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupar E.I., Timofeeva S.V., Devald I.V., Vavilov M.N., Darke C. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.* 2012; 39 (5): 394–408. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x

25. Randin S., Ferrero N.M., Sacci N., Costa S., Pollicieni S., Amoroso A. Estimation of the frequency of high resolution alleles and haplotypes of class I and class II HLA in the Italian population and comparison with other European populations. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (4), 399–404. doi: 10.1016/j.humimm.2012.01.005

26. Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., Baier D., Böhme I., Dubicka K., Schumacher S., Rutt C., Skotnicki A.B., Wachowiak J., Ehninger G. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011, 72 (7): 558–565. doi: 10.1016/j.humimm.2011.03.010

27. Arnaiz-Villena A., Lopez-Nares A., Callado A., H-Sevilla A., Rashidi F., Palacio-Grüber J., Juárez I. Study of HLA genes in Russia Bering Island Aleuts. *Hum. Immunol.* 2019; 80 (9), 631–632. doi: 10.1016/j.humimm.2019.07.295

28. IPD-IMGT/HLA Database. European Bioinformatics Institute. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>

#### **Сведения об авторах:**

**Светлана Сергеевна Кутявина**, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru

**Мария Александровна Логинова**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7088-3986 e-mail: loginova@niigpk.ru

**Дарья Николаевна Смирнова**, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru

**Ольга Александровна Махова**, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru

**Игорь Владимирович Парамонов**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Svetlana S. Kutjavina**, ORCID: 0000-0002-2371-4044, e-mail: kss1993@bk.ru

**Maria A. Loginova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7088-3986 e-mail: loginova@niigpk.ru

**Daria N. Smirnova**, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: cards1993@mail.ru

**Olga A. Makhova**, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: makhova.olg@yandex.ru

**Igor V. Paramonov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

*Поступила в редакцию 18.05.2020*

*Принята к публикации 10.07.2020*

*Received 18.05.2020*

*Accepted 10.07.2020*

## Особенности интерпретации результатов исследований антигенов и антител АВО и Резус у пациентов с гематологическими заболеваниями

И.И. Кробинец, Н.В. Минеева, Е.А. Сысоева, А.В. Чечеткин

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА  
191024, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

### Резюме

Цель исследования – изучение особенностей проведения и интерпретации результатов предтрансфузионных иммуногематологических исследований у пациентов с гемобластозами и депрессиями кроветворения. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов исследований по определению групп крови по системам АВО, Rh в образцах крови 857 больных онкогематологическими заболеваниями. Определение группы крови АВО и типирование антигенов D, C, c, E, e выполняли методом агглютинации в геле. **Результаты и их обсуждение.** Снижение силы реакции агглютинации тест-эритроцитов анти-А и/или анти-В антителами пациентов до 1+ или ее полного отсутствия (0) отмечалось у 112 человек (13,07 % от общего числа больных). Изменение силы реакции агглютинации эритроцитов пациентов моноклональными антителами при исследовании антигенов систем АВО и Rh наблюдалось у 17 пациентов (1,98 % от общего числа больных), из которых было 7 больных острым миелолейкозом (ОМЛ), 6 – хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 2 – миелодиспластическим синдромом (МДС) и 2 – истинной полицитемией (ИП). Наличие двойных популяций эритроцитов при определении антигенов системы Rh обнаружено у 85 человек (9,92 % от всех обследованных). Наиболее часто двойные популяции эритроцитов выявлялись у пациентов с МДС (45,61 %), апластической анемией (АА) (27,27%), первичным миелофиброзом (ПМФ) (22,73 %), острым лейкозом (ОЛ) (22,2 %), и их наличие было связано с предшествующими трансфузиями компонентов крови. Однако у трех пациентов с ИП и у одного пациента с ХМЛ наличие двойных популяций, вероятно, было связано с изменением экспрессии антигенов, так как эти больные не получали трансфузий компонентов крови. **Заключение.** Изменения содержания анти-А- и анти-В-антител значительно чаще встречались у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), чем у больных миелопролиферативными новообразованиями (МПН) (85,71 и 8,04 %, соответственно). Изменение экспрессии антигенов эритроцитов систем АВО и Rh более характерно для МПН и не встречалось у больных ЛПЗ.

**Ключевые слова:** лимфопролиферативные заболевания, миелопролиферативные неоплазии, АВО, Rh, двойная популяция эритроцитов, потеря экспрессии антигенов.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

**Автор для переписки:** Кробинец И.И., E-mail: transfusion\_spb@mail.ru

**Источник финансирования.** Субсидия из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания.

**Для цитирования:** Кробинец И.И., Минеева Н.В., Сысоева Е.А., Чечеткин А.В. Особенности интерпретации результатов исследований антигенов и антител АВО и Резус у пациентов с гематологическими заболеваниями. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 66–72. doi: 10.15372/SSMJ20200507

## Features of interpretation of the results of studies of ABO and Rhesus antigens and antibodies in patients with hematological diseases

I.I. Krobinec, N.V. Mineeva, E.A. Sysoeva, A.V. Chechetkin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA  
191024, Saint-Petersburg, Vtoraya Sovetskaya str., 16

## Abstract

**Aim.** To assess the aspects of interpretation of pre-transfusion tests in patients with hematological diseases. **Material and Methods.** We performed an analysis of the results of serological studies of ABO, Rh blood groups in blood samples of 857 patients with oncohematological diseases. ABO blood group determination and typing of D, C, c, E, e, K antigens were carried out using a gel agglutination test. **Results.** The decrease in strength of the agglutination of standard red blood cells by the patient's anti-A and/or anti-B antibodies was observed in 112 patients (13.07% of the total number of patients). Abnormal agglutination strength in ABO and Rh antigens testing was observed in 17 patients (1.98% of the total number of patients), among them were 7 patients with acute myeloid leukemia (AML), 6 - with chronic myeloid leukemia (CML), 2 - myelodysplastic syndrome (MDS), 2 - polycythemia vera (PV). Double populations of red blood cells were mainly detected in patients with MDS (45.61 %), aplastic anemia (AA) (27.27 %), primary myelofibrosis (PMF) (22.73 %), acute leukemia (AL) (22.2 %). In most cases double populations were associated with previous transfusions of blood products, meanwhile, three patients from this group (two patients with CML and one patient with PV) had never received blood transfusions before. **Conclusion.** Differences in anti-A and anti-B antibodies content were much more common in patients with lymphoproliferative disorders (LPDs) than in patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) (85.71% and 8.04%, respectively), while decrease of expression of red blood cell antigens was more typical for MPNs and did not occur in patients with LPDs.

**Key words:** lymphoproliferative disorders, myeloproliferative neoplasms, ABO, Rh, double populations of red blood cells, loss of antigen expression.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Krobinets I.I., E-mail: transfusion\_spb@mail.ru

**Citation:** Krobinets I.I., Mineeva N.V., Sysoeva E.A., Chechetkin A.V. Features of interpretation of the results of studies of ABO and Rhesus antigens and antibodies in patients with hematological diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 66–72. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200507

## Введение

Антигены АВН представляют собой углеводные структуры на поверхности эритроцитов и тромбоцитов, которые также экспрессируются в различных тканях человека и присутствуют на большинстве эндотелиальных и эпителиальных клеток. Кроме того, у некоторых лиц растворимая форма антигенов группы крови АВО обнаруживается в слюне и других жидкостях организма, за исключением спинно-мозговой. Антигены АВН поэтапно синтезируются гликозилтрансферазами, которые последовательно добавляют специфические моносахариды к гликопротеинам и гликолипидам. Три гликозилтрансферазы катализируют финальные этапы синтеза антигенов АВН в эритроцитах. Наличие антигена Н определяется фукозилтрансферазой, кодируемой геном *FUT1*. А- и В-трансферазы, кодирующиеся разными аллелями гена *ABO*, присоединяют определенные моносахариды к антигену Н: соответственно N-ацетилгалактозамин (образуется антиген А) и галактозу (образуется антиген В). Существуют многочисленные слабые аллели А и В, кодирующие менее активные гликозилтрансферазы, самый распространенный из которых – А2 [1].

Антигены системы Rh кодируются двумя расположенными рядом генами, *RHD* и *RHCE*.

*RHD* кодирует все эпитопы D-антигена. Наиболее распространенными генетическими основами резус-отрицательного фенотипа являются делеция *RHD* и наличие мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона [2]. Помимо антигенов АВО и D, большинство распространенных клинически значимых систем антигенов эритроцитов является результатом замен единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism, SNP) [3, 4].

Антигены эритроцитов представляют собой наследственные признаки и не меняются в течение всей жизни человека. Однако при исследовании групповой принадлежности крови у реципиентов с гематологическими, онкологическими или инфекционными заболеваниями могут наблюдаться отклонения от обычной картины агглютинации. Это выражается в отсутствии специфической и/или наличии неспецифической агглютинации и, как следствие, в несовпадении результатов исследований с моноклональными антителами и тест-эритроцитами [5].

Цель исследования – изучение особенностей проведения и интерпретации результатов предтрансфузионных иммуногематологических исследований у пациентов с гемобластомами и депрессиями кроветворения.



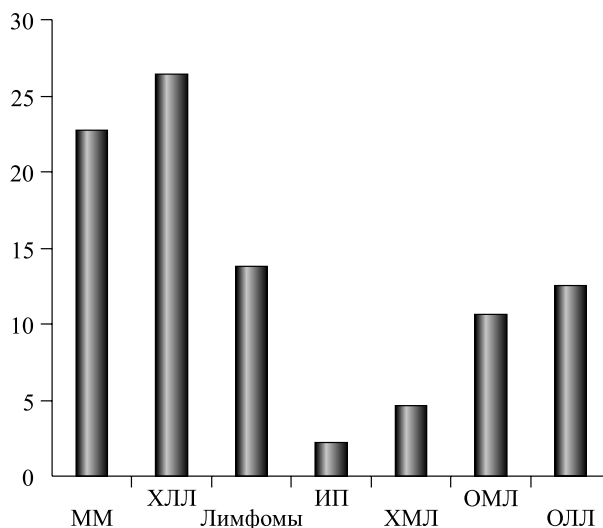
## Материал и методы

Проведен анализ 4775 исследований по определению групп крови по системам ABO, Rh и Kell (K) в образцах крови 857 пациентов с гемобластомами и депрессиями кроветворения, проходивших обследование и/или лечение в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России). В исследование были включены больные лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) – множественной миеломой (ММ) ( $n = 211$ ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) ( $n = 136$ ), лимфомами ( $n = 87$ ); миелолипролиферативными новообразованиями (МЛН) – истинной полицитемией (ИП) ( $n = 90$ ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ) ( $n = 150$ ), первичным миелофиброзом (ПМФ) ( $n = 22$ ), миелодиспластическим синдромом (МДС) ( $n = 57$ ); острыми лейкозами (ОЛ) – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ( $n = 16$ ), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) ( $n = 47$ ), апластической анемией ( $n = 21$ ), а также другими гематологическими заболеваниями ( $n = 41$ ). Возраст пациентов составлял от 21 до 87 лет, медиана – 62 года. Всеми участниками подписано информированное согласие на участие в исследовании и согласие на забор крови. На проведение исследования получено разрешение Локального Этического комитета ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (протокол № 17 от 25 марта 2020 г.).

Были изучены результаты лабораторного тестирования образцов крови за период 2017–2019 гг. и проведен анализ полученных данных. Определение группы крови ABO и типирование антигенов D, C, c, E, e, K выполняли методом агглютинации на плоскости и в гелевом тесте при помощи идентификационных карт DiaMed (Швейцария) и методом магнитизации на автоматическом анализаторе Qwalysе (Франция). Статистическая обработка полученных данных проводилась методом непараметрической статистики путем сравнения качественных переменных у больных в разных группах. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия согласия Пирсона ( $p$ ).

## Результаты

Снижение силы реакции агглютинации тест-эритроцитов анти-A- и/или анти-B-антителами пациентов до 1+ или ее полного отсутствия (0) отмечалось у 112 пациентов (13,07 % от общего числа больных), которым было проведено 223 исследования (4,67 % от общего числа исследова-



**Рис. 1.** Частота снижения силы реакции агглютинации тест-эритроцитов анти-A- и/или анти-B-антителами пациентов в зависимости от заболевания (%)

**Fig. 1.** The frequency of a decrease in agglutination reaction strength of standard red blood cells by anti-A and/or anti-B antibodies of patients depending on the disease (%)

ний). Снижение силы реакции агглютинации статистически значимо чаще встречалось в образцах крови пациентов с ЛПЗ (85,71 %,  $p < 0,05$ ); среди больных МЛН и ОЛ – соответственно 8,04 и 6,25 %.

В группе ЛПЗ снижение силы реакции чаще наблюдалось у больных ММ и ХЛЛ и статистически значимо реже у пациентов с лимфомами ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). В группе МЛН снижение силы реакции с одинаковой частотой встречалось у лиц с ХМЛ и ИП ( $p > 0,05$ ) и не обнаружено у больных МДС и ПМФ. В группе пациентов с ОЛ частота встречаемости снижения силы реакции агглютинации у лиц с ОМЛ и ОЛЛ не имела статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Полученные данные согласуются с данными литературы. Так, у больных ММ на всех стадиях заболевания имеет место дефицит нормальных иммуноглобулинов, что обусловлено, с одной стороны, сниженной продукцией нормальных антител, а с другой – их повышенным разрушением. Причем уменьшение концентрации нормальных IgM в крови больных с III стадией является более выраженным, чем у больных с I стадией. Предполагают, что дефицит нормальных антител связан с появлением у больных ММ популяции циркулирующих T-регуляторных клеток, действие которых направлено на ограничение роста опухолевых клеток, но параллельно они подавляют синтез нормальных антител [6, 7]. Снижение

**Таблица.** Изменение силы реакции агглютинации при исследовании антигенов систем ABO и Rh у больных с онкогематологическими заболеваниями, n (%)**Table.** Changes in agglutination reaction strength in ABO and Rh antigens testing depending on the disease, n (%)

Диагноз	Общее число больных с изменением экспрессии антигенов	Отсутствие агглютинации при определении антигена А или В	Снижение силы реакции агглютинации при исследовании антигена А или В	Отсутствие агглютинации при определении антигена D или C	Снижение силы реакции агглютинации при исследовании антигена D или C
ОМЛ (n = 47)	7 (14,9 %)	2 (4,3 %)	4 (8,5 %)		1 (2,1 %)
ХМЛ (n = 150)	6 (4 %)	–	5 (3,3 %)	1 (0,7 %)	–
МДС (n = 57)	2 (3,5 %)	–	1 (1,75 %)	1 (1,75 %)	–
ИП (n = 90)	2 (2,2 %)	–	1 (1,1 %)	–	1 (1,1 %)
Всего	17	2	11	2	2

уровня иммуноглобулинов при ХЛЛ отражает неспособность лейкозных В-лимфоцитов к нормальному антителообразованию. Так, исследование содержания сывороточных IgM показало, что у пациентов с прогрессирующим течением ХЛЛ концентрация иммуноглобулинов значимо меньше, чем у больных с индолентным вариантом и у здоровых доноров [8, 9].

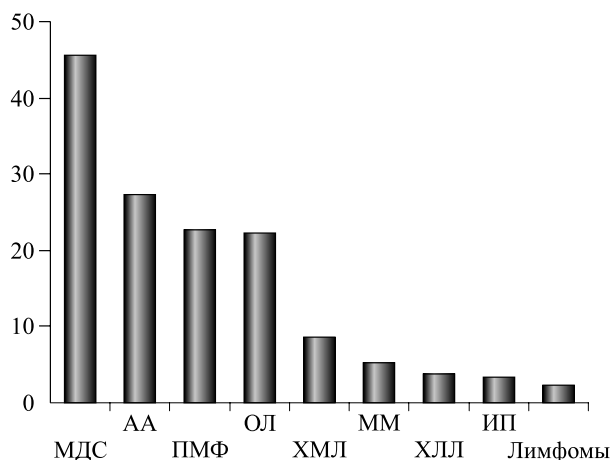
Панагглютинация тест-эритроцитов групп крови О, А и В сыворотками больных на плоскости наблюдалась у 12 человек, что составило 1,4 % от общего числа больных. Для уточнения специфичности этих антител сыворотки исследовали со стандартными эритроцитами групп крови О следующих фенотипов: CCDeekK; ccDEEkk; sseeKK; sseeKk. У одного пациента обнаружены антитела анти-Е IgM, и у двух – анти-с IgM. У девяти больных выявлены неспецифические перекрестно-реагирующие антитела, которые были разрушены прогреванием сыворотки больного при 56 °С в течение 30 мин на водяной бане.

Снижение силы реакции агглютинации при исследовании антигенов систем ABO и Rh или ее полное отсутствие наблюдалось у 17 уже ранее наблюдавшихся пациентов с ОМЛ, ХМЛ, МДС и ИП. Сила реакции агглютинации варьировала от слабой реакции (1+) до ее полного отсутствия. Встречаемость изменения силы реакции агглютинации при исследовании антигенов систем ABO и Rh у больных с онкогематологическими заболеваниями представлена в таблице. У 13 из 17 пациентов наблюдалось снижение силы реакции агглютинации до 1+, что может быть связано со снижением экспрессии этих антигенов. У четырех пациентов зафиксировано полное отсутствие агглютинации, свидетельствующее о потере экспрессии этих антигенов в эритроцитах.

В нашем исследовании изменение экспрессии антигенов встречалось только у больных с мие-

лоидными расстройствами. Причем в период ремиссии экспрессия антигенов восстанавливалась у всех пациентов, за исключением трех человек с ОМЛ. Последние характеризовались отсутствием цитогенетической ремиссии, неблагоприятным течением заболевания и летальным исходом. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Так, об изменении антигенов АВН при миелоидных новообразованиях впервые сообщили van Loghem с соавторами [10], описав очень слабую экспрессию антигена А на эритроцитах пациента с тяжелым миелоидным лейкозом, у которого ранее наблюдалась нормальная экспрессия антигена А. Потеря антигена была кратковременной, и его повторное появление коррелировано с наступлением ремиссии [10, 11]. В. Hoogstraten et al. [12] описали больного миелоидным лейкозом, у которого потеря антигена была ассоциирована с развитием терминального рецидива после индуцированной ремиссии.

Помимо нарушения экспрессии антигенов А, В или Н системы ABO, в литературе также описаны случаи нарушения экспрессии антигенов других систем: Rh, Lewis, MNS, Ii, Colton [13]. Для изучения молекулярных механизмов потери экспрессии антигенов при миелоидных заболеваниях Т. Bianco-Miotto et al. [14] оценили аллельную экспрессию АВН. Показано, что потеря антигенов АВН у пациентов с миелоидными новообразованиями ассоциирована с соответствующей потерей аллельной экспрессии АВН у значительной части пациентов, которая в значительной степени была связана с метилированием ДНК промотора АВН. Из этого можно сделать вывод, что нарушение экспрессии антигенов при миелоидных расстройствах является эпигенетическим фактором. Если из пораженного клона возникает значительная доля эритроцитов, это может привести к появлению смешанной популяции антиген-негатив-



**Рис. 2.** Частота встречаемости больных с двойными популяциями эритроцитов (% от общего числа пациентов с определенным заболеванием)

**Fig. 2.** The frequency of double populations of red blood cells in patients depending on the disease (% of the total number of patients with a specific disease)

ных и антиген-позитивных эритроцитов. Если из опухолевого клона возникают все или большинство присутствующих эритроцитов, наблюдается полная потеря экспрессии антигена [14]. Потеря антигенов АВН, Rh, Lewis, MNS опухолевой тканью также наблюдается и при солидных опухолях, таких как карциномы щечного эпителия, желудка, толстого кишечника, легких, яичника, простаты, мочевого пузыря и молочной железы, и ассоциирована с плохим прогнозом, высокой стадией опухоли и повышенным метастатическим потенциалом. Потеря антигенов АВН в солидных опухолях ассоциирована с потерей гетерозиготности [13].

За период наблюдения наличие двойных популяций эритроцитов при определении антигенов системы Rh обнаружено у 85 больных, что составило 9,92 % всех обследованных пациентов гематологической клиники. Частота встречаемости двойных популяций эритроцитов в зависимости от заболевания представлена на рис. 2. Наиболее часто двойные популяции эритроцитов выявлялись у больных МДС, АА, ПМФ и ОЛ, их наличие было связано с предшествующими трансфузиями компонентов крови. Однако у трех человек с ИП и у одного пациента с ХМЛ наличие двойных популяций, вероятно, ассоциировалось с изменением экспрессии антигенов, так как они не получали трансфузий компонентов крови. В таких случаях точно установить фенотип эритроцитов невозможно. Решить данную проблему можно с помощью метода генотипирования, который позволит с высокой степенью точности определить антигенный профиль больного. S.M. Bakanay

et al. [15], выполнив сравнительный анализ результатов серологического и молекулярно-генетического типирования групп крови эритроцитов у трансфузионно-зависимых пациентов, показали, что результаты серологического типирования в 51 % случаев были ошибочными и потенциально могли привести к аллоиммунизации пациентов. Так, пять человек с фенотипом **Cc** имели генотип **CC**, двое больных с фенотипом **ee** имели генотип **EE** и еще два пациента с фенотипом **kk** имели генотип **Kk**. По мнению авторов, использование молекулярно-генетических методов типирования является жизненно необходимым для трансфузионно-зависимых пациентов [15]. Возможность осуществления генотипирования совместно с серологическими методами типирования антигенов эритроцитов меняет спектр возможностей в предтрансфузионном тестировании, повышая таким образом безопасность трансфузий.

## Заключение

Показано, что трудности при интерпретации результатов предтрансфузионных серологических исследований у пациентов с гематологическими заболеваниями, связанные со снижением силы реакции агглютинации тест-эритроцитов с анти-А- и/или анти-В-антителами пациентов, встречаются у 13,07 % больных, с изменением силы реакции агглютинации при исследовании антигенов систем АВО и Rh – в 1,98 % и с наличием двойных популяций эритроцитов при определении антигенов системы Rh – в 9,92 % случаев. Изменения содержания анти-А и анти-В антител значительно чаще встречается у пациентов с ЛПЗ, чем у больных с МПН (85,71 и 8,04 %, соответственно), в то время как изменение экспрессии антигенов эритроцитов более характерно для МПН и не встречалось у больных ЛПЗ. Наличие двойных популяций было в основном связано с предшествующими трансфузиями компонентов крови, однако у трех пациентов с ИП и у одного пациента с ХМЛ – вероятно, с изменением экспрессии антигенов, так как они не получали трансфузий компонентов крови.

## Список литературы / References

1. Yamamoto F. Review: ABO blood group system—ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. *Immunohematology*. 2004; 20 (1): 3–22.
2. Flegel W.A. Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfus. Apher. Sci.* 2011; 44 (1): 81–91. doi: 10.1016/j.transci.2010.12.013

3. Reid M.E. MNS blood group system: a review. *Immunohematology*. 2009; 25 (3): 95–101.
4. Westhoff C.M., Reid M.E. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. *Immunohematology*. 2004; 20 (1): 37–49.
5. Йовдий А.В., Бутина Е.В., Попонина Е.А., Зайцева Г.А., Минаева Н.В. Интерпретация результатов иммуногематологических исследований у пациентов гематологической клиники. *Клин. лаб. диагностика*. 2019; 64 (4): 221–225. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-221-224
- Yovdiy A.V., Butina E.V., Poponina E.A., Zaitseva G.A., Minaeva N.V. Interpretation of the results of immunohematological tests in hematological patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (4): 221–225. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-221-224
6. Сенькина Е.А., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П., Градобоева Т.Г. Иммунные нарушения у больных множественной миеломой. *Мед. иммунология*. 2009; 11 (6): 571–576. doi: 10.15789/1563-0625-2009-6-571-576
- Senkina E.A., Zaitseva G.A., Zagoskina T.P., Gradoboeva T.G. Immune disturbances in patients with multiple myeloma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2009; 11 (6): 571–576. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2009-6-571-576
7. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмелцев С.С., Глазанова Г.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой. *Мед. экстремал. ситуаций*. 2012; (2): 93–98.
- Chubukina Zh.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S., Glazanova G.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E. Non-specific protective factors and humoral immunity in patients with multiple myeloma. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2012; (2): 93–98. [In Russian].
8. Riches J.C., Gribben J.G. Understanding the immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia: potential clinical implications. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2013; 27 (2): 207–235. doi: 10.1016/j.hoc.2013.01.003
9. Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Аль-Ради Л.С., Шерстнев А.А., Моисеева Т.Н. Возможности терапии рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями. Данные литературы и собственное наблюдение. *Мед. совет*. 2018; (10): 92–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-92-96
- Goryacheva S.R., Sorokina T.V., Al-Radi L.S., Sherstnev A.A., Moiseeva T.N. Possibilities of therapy recurrent b-cell chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune complications: data from literature and personal observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; (10): 92–96. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-92-96
10. Van Loghem J.J., Dorfmeier H., van der Hart M. Two A antigens with abnormal serologic properties. *Vox Sang.* 1957; 2 (1): 16–24. doi: 10.1111/j.1423-0410.1957.tb03429.x
11. Nambiar R.K., Narayanan G., Prakash N.P., Vijayalakshmi K. Blood group change in acute myeloid leukemia. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2017; 30 (1): 74–75. doi: 10.1080/08998280.2017.11929536
12. Hoogstraten B., Rosenfield R.E., Wasserman L.R. Change of ABO blood type in a patient with leukemia. *Transfusion*. 1961; 1: 32–35. doi: 10.1111/j.1537-2995.1961.tb00008.x
13. Winters J.L., Howard D.S. RBC antigen changes in malignancy: Case report and review. *Immunohematology*. 2001; 17 (1): 1–9.
14. Bianco-Miotto T., Hussey D.J., Day T.K., O'Keefe D.S., Dobrovic A. DNA methylation of the ABO promoter underlies loss of ABO allelic expression in a significant proportion of leukemic patients. *PLoS One*. 2009; 4 (3): e4788. doi: 10.1371/journal.pone.0004788
15. Bakanay S.M., Ozturk A., Ileri T., Ince E., Yavasoglu S., Akar N., Uysal Z., Arslan O. Blood group genotyping in multi-transfused patients. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 48 (2): 257–261. doi: 10.1016/j.transci.2013.01.009

**Сведения об авторах:**

**Ирина Ивановна Кробинец**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6404-2387, e-mail: transfusion\_spb@mail.ru

**Наталья Витальевна Минеева**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7137-8877, email: a\_mineev@mail.ru

**Елена Анатольевна Сысоева**, e-mail: bloodscience@mail.ru

**Александр Викторович Чететкин**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7569-0697, e-mail: bloodscience@mail.ru

**Information about the authors:**

**Irina I. Krobinets**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6404-2387, e-mail: transfusion\_spb@mail.ru

**Natalya V. Mineeva**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7137-8877,

e-mail: a\_mineev@mail.ru

**Elena A. Sysoeva**, e-mail: bloodscience@mail.ru

**Alexander V. Chechetkin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7569-0697,

e-mail: bloodscience@mail.ru

*Поступила в редакцию 08.06.2020*

*Принята к публикации 30.06.2020*

*Received 08.06.2020*

*Accepted 30.06.2020*

## Содержание матриксных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В.В. Черных<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>2</sup>, О.В. Ермакова<sup>1</sup>, Н.Б. Орлов<sup>2</sup>, А.Н. Трунов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Новосибирский филиал  
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

<sup>2</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### Резюме

Цель исследования – изучить содержание матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** В исследование включены 47 пациентов с диагнозом развитой стадии ПОУГ. Диагноз установлен на основании офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления. Критериями исключения являлись наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, а также острых и обострений хронических воспалительных заболеваний любых органов и систем. Из исследования исключались пациенты, которые принимали для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс. Группу сравнения составили 26 человек с диагнозом «неосложненная катаракта». У всех пациентов проведено определение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) 2, 3, 9 во внутриглазной жидкости. **Результаты.** Установлено, что у больных с развитой стадией ПОУГ концентрация ММП-2, но не ММП-3 и ММП-9, во внутриглазной жидкости статистически значимо больше, чем у лиц с неосложненной катарактой. Это может указывать на значимость ММП-2 в развитии локального асептического воспалительного процесса, нарушении внеклеточного матрикса и «ремоделировании» тканевых структур органа зрения, приводящих к нарушению оттока внутриглазной жидкости, что является важным фактором патогенеза ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, матриксные металлопротеиназы, внутриглазная жидкость.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Трунов А.Н., e-mail: trunov1963@yandex.ru

**Для цитирования:** Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Трунов А.Н. Содержание матриксных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 73–78. doi: 10.15372/SSMJ20200508

## Content of matrix metalloproteinases in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma

V.V. Chernykh<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>2</sup>, O.V. Ermakova<sup>1</sup>, N.B. Orlov<sup>2</sup>, A.N. Trunov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch  
630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>3</sup> Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

### Abstract

Aim of the study was to investigate the content of matrix metalloproteinases 2, 3, 9, in the intraocular fluid of patients with a developed stage of primary open-angle glaucoma. **Material and methods.** The study included 47 patients with advanced stage of primary open-angle glaucoma. The diagnosis is based on ophthalmological examination, including visual acuity, binocular ophthalmoscopy, spheroperimetry, echoophthalmography, optical coherence tomography, intraocular pressure measurement. Exclusion criteria were acute and exacerbation of chronic inflammatory diseases of the organ of vision, diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, uveitis, hemophthalmia, autoimmune and tumor processes of any localization, as well as acute and exacerbations of chronic inflammatory diseases of any organs and systems. Patients who took for normalization of intraocular pressure drugs containing analogues of prostaglandins, that could activate the inflammatory process, were excluded from the study. 26 patients with a diagnosis of uncomplicated cataract made up a comparison group. All patients underwent determination of matrix metalloproteinases (MMP) 2, 3, 9 in the intraocular fluid. **Results.** Concentration of MMP-2 but not MMP-3 or MMP-9 is statistically significantly higher in the intraocular fluid of patients with a developed stage of primary open-angle glaucoma compared to individuals with uncomplicated cataracts. This may indicate importance of MMP-2 in the development of a local aseptic inflammatory process, impaired extracellular matrix and «remodeling» of the tissue structures of the organ of vision, leading to disruption of the outflow of intraocular fluid, which is an important factor in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, matrix metalloproteinases, intraocular fluid.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Trunov A.N., e-mail: trunov1963@yandex.ru

**Citation:** Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Trunov A.N. Content of matrix metalloproteinases in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 73–78. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200508

### Введение

Анализ результатов научных публикаций, посвященных изучению механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), позволяет сделать заключение, что многие аспекты ее патогенеза, особенно на молекулярно-клеточном уровне, остаются до конца не изученными, дискуссионными и требуют дальнейшего углубленного исследования. В последние годы появились работы, свидетельствующие о нали-

чии в механизмах развития глаукомы нарушений содержания и баланса различных классов провоспалительных цитокинов, факторов роста и других биологически активных молекул, а также рассматривается их возможная роль в развитии поврежденных трабекулы, процессов нейродегенерации и др. [1–7].

В связи с рассматриваемой рядом авторов ролью деструктивно-воспалительных процессов в механизмах развития ПОУГ, значимым представляется изучение роли в патогенезе заболевания

изменений содержания и баланса матричных металлопротеиназ (ММР). Эти биологически активные молекулы, относящиеся к семейству цинк-зависимых протеолитических ферментов, принимают активное участие в развитии деструктивно-воспалительных процессов, дегградации белков внеклеточного матрикса и компонентов соединительной ткани, ремоделировании тканевых структур [8–10], что представляется важным, учитывая наличие морфоструктурных повреждений в органе зрения, включая трабекулярный аппарат, и нарушение оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), возникающие при ПОУГ.

Данные о нарушении содержания и баланса провоспалительных цитокинов в ВГЖ пациентов с ПОУГ, а также результаты научных исследований, свидетельствующие о способности ряда цитокинов влиять на регуляцию синтеза ММР [11–14], позволяют предположить достаточно вероятным изменение локального содержания ММР в органе зрения и их участие в развитии деструктивно-воспалительных процессов при ПОУГ.

Приводя данные, свидетельствующие о повышенном содержании металлопротеиназ в слезной, внутриглазной жидкостях и в тканевых структурах органа зрения при ПОУГ, авторы предполагают, что избыточный синтез ММР может происходить под влиянием цитокинов, в том числе за счет сигнальных путей, связанных с активностью трансформирующего фактора роста бета. В результате возникающего дисбаланса происходят нарушения в межклеточном матриксе с «ремоделированием» трабекулярной зоны, решетчатой пластинки склеры и других тканевых структур, что приводит к нарушению оттока ВГЖ и развитию глаукомы. Кроме того, исследователями рассматривается возможность участия металлопротеиназ в процессах апоптоза ганглиозных клеток сетчатки, глаукомной оптиконеуропатии и др. [15–23]. Однако эти данные не всегда можно трактовать однозначно, необходимо проведение дальнейших исследований.

Цель настоящего исследования – изучить содержание матричных металлопротеиназ ММР-2, 3 и 99 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ.

## Материал и методы

Обследованы 47 пациентов с верифицированным диагнозом развитой стадии ПОУГ, который ставился на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию,

измерение внутриглазного давления. Количество мужчин составило 16 (34,0 %), женщин – 31 (66,0 %), средний возраст пациентов равнялся  $64,3 \pm 5,9$  года. Группу сравнения составили 26 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта» (8 (30,8 %) мужчин, 18 (69,2 %) женщин, средний возраст  $67,1 \pm 3,2$  года). Таким образом, по возрастному признаку и гендерному составу группы не различались.

Критериями исключения являлись острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, наличие диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации. Из исследования исключались пациенты, которые принимали для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс.

У всех пациентов на начальных этапах проведения операции забирали образцы ВГЖ (75–150 мкл), замораживали и хранили при  $-70$  °С. Перед проведением исследования ВГЖ размораживали и удаляли осадок центрифугированием ( $4$  °С,  $10\,000$  об/мин,  $10$  мин). Концентрацию ММР-2, ММР-3, ММР-9 определяли с использованием набора Luminex Human Magnetic Assay (3-Plex) (R&D Systems, США) методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

В исследовании были использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q3) и нижнего (Q1) квартилей (Me [Q1–Q3]). Статистически значимыми различиями считали при  $p < 0,05$ .

На проведение исследования получено согласие комитета по биомедицинской этике. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). У всех пациентов получено информированное согласие на забор ВГЖ, проведение диагностических манипуляций и оперативного лечения, а также использование данных исследования в научных целях.



## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования получены данные, представленные в таблице. MMP-2 (желатиназа А) катализирует расщепление широкого спектра белков, включая желатин, коллаген IV, V, VII, X, XI типов, фибронектин, витронектин, тенасцин, казеин, ламинин, агрекан, энтактин, эластин, версикан и фибриноген. MMP-2 определялась в ВГЖ всех пациентов с развитой стадией ПОУГ и с неосложненной катарактой, ее содержание находилось в границах чувствительности метода определения. Концентрация MMP-2 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ была статистически значимо больше, чем у больных группы сравнения ( $p = 0,001$ ). Полученные данные совпадают с представленными в научной литературе сведениями о нарастании концентрации MMP-2 как в слезной [16, 19], так и во внутриглазной жидкости [17].

MMP-3 выявлена в ВГЖ у шести (12,8 %) пациентов с развитой стадией ПОУГ и у одного (3,8 %) больного неосложненной катарактой, однако статистически значимых различий величин показателя между группами не установлено ( $p = 0,08$ ). Несмотря на совпадение наших результатов, касающихся содержания MMP-2 в ВГЖ пациентов с ПОУГ, с данными, представленными A.D. Nga et al., мы не получили аналогичных результатов при определении концентрации MMP-3, которые в этой работе были статистически значимо выше при ПОУГ [17].

В исследовании L. Markiewicz et al. показана повышенная экспрессия MMP-9 в ВГЖ пациентов с ПОУГ [21], также как и в ряде публикаций, свидетельствующих о высоком содержании MMP-9 в слезной жидкости при данной патологии [16, 18, 19, 22], что интерпретируется авторами как маркер развития воспаления при ПОУГ. Нам не удалось подтвердить это заключение: MMP-9 в концентрации выше нижней границы чувствительности метода определения обнаружена у одного (2,1 %) пациента с развитой стадией ПОУГ и не определялась у больных неосложненной катарактой.

## Заключение

Проведенное определение содержания MMP в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ в сравнении с данными, полученными у лиц с неосложненной катарактой, позволили выявить статистически значимое увеличение концентрации MMP-2, но не MMP-3 и MMP-9. Указанное может свидетельствовать о значимости MMP-2 в развитии местного асептического воспалительного процесса, изменении внеклеточного матрикса и ремоделировании тканевых структур органа зрения, которые приводят к нарушению оттока ВГЖ, что имеет важное значение в патогенезе ПОУГ. Существующие разноречивые данные об изменении содержания различных классов MMP в ВГЖ пациентов с ПОУГ требуют дальнейшего изучения их роли в механизмах развития патологического процесса.

## Список литературы / references

1. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M., Chee S.P., Yang H., Li J., Wong T.T. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol. Vis.* 2012; 18: 431–438.
2. Khalef N., Labib H., Helmy H., El Hamid M.A., Moemen L., Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician.* 2017; 9 (2): 3833–3837. doi:10.19082/3833
3. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kunimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018; 26 (8): 1177–1188. doi: 10.1080/09273948.2017.1327605
4. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Еремина А.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. *Сиб. науч. мед. журн.* 2018; 38 (5): 5–10. doi: 10.15372/SSMJ20180501
- Chernykh V.V., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Eremin

**Таблица.** Содержание матриксных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ и неосложненной катарактой, Me [Q1–Q3]

**Table.** The content of matrix metalloproteinases in the intraocular fluid of patients with POAG and uncomplicated cataract, Me [Q1–Q3]

Содержание MMP, пг/мл	Пациенты с ПОУГ	Пациенты с неосложненной катарактой	<i>p</i>
MMP-2	1,87 [1,43; 2,31]	1,43 [1,09; 1,81]	0,001
MMP-3	0,06 [0,00; 0,09]	0,02 [0,00; 0,01]	0,08
MMP-9	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1

- na A.V., Trunov A.N. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (5): 5–10. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180501
5. Pantaloni A., Obadă O., Constantinescu D., Feraru C., Chiselită D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int. J. Ophthalmol.* 2019; 12 (5): 795–801. doi: 10.18240/ijo.2019.05.15
6. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюл. сиб. медицины*. 2019; 18 (1): 257–265. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265
- Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Obukhova O.O., Eremina A.V., Trunov A.N. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 257–265. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265
7. Berge T.J.C., Fazil Z., van den Born I., Wolfs R.C.W., Schreurs M.W.J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (2): 185–192. doi: 10.1111/aos.13899
8. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
9. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 928315. doi: 10.1155/2013/928315
10. Nissinen L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (8): 2571–2580. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007
11. Roupakia E., Markopoulos G.S., Kolettas E. IL-12-mediated transcriptional regulation of matrix metalloproteinases. *Biosci. Rep.* 2018; 38 (3): BSR20171420. doi: 10.1042/BSR20171420
12. Singh S., Maniakis-Grivas G., Singh U.K., Asher R.M., Mauri F., Elkington P.T., Friedland J.S. Interleukin-17 regulates matrix metalloproteinase activity in human pulmonary tuberculosis. *J. Pathol.* 2018; 244 (3): 311–322. doi:10.1002/path.5013
13. Zhang J.F., Wang G.L., Zhou Z.J., Fang X.Q., Chen S., Fan S.W. Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and interleukins in vertebral cartilage endplate. *Orthop. Surg.* 2018; 10 (4): 306–311. doi: 10.1111/os.12409
14. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 44: 38–50. doi: 10.1016/j.cytofr.2018.10.002
15. de Groef L., van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (12): 7756–7763. doi: 10.1167/iovs.13-13088
16. Соколов В.А., Лихванцева В.Г., Леванова О.Н., Никифоров А.А., Выгодин В.А. Экспрессия матричных металлопротеиназ в слезе и полиморфизм гена фактора комплемента h (CFH) у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Мед. иммунол.* 2017; 19 (5): 547–556. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-547-556
- Sokolov V.A., Likhvantseva V.G., Levanova O.N., Nikiforov A.A., Vygodin V.A. Expression of matrix metalloproteinases in lacrimal fluid and gene polymorphism of complement factor h (CFH) in patients with primary open-angle glaucoma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2017; 19 (5): 547–556. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-547-556
17. Nga A.D., Yap S.L., Samsudin A., Abdul-Rahman P.S., Hashim O.H., Mimiwati Z. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14: 33. doi: 10.1186/1471-2415-14-33
18. Трунов А.Н., Бгатов Н.П., Еремина А.В., Дружинин И.Б., Пожидаева А.А., Трунова Л.А., Черных В.В. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17 (2): 107–111.
- Trunov A.N., Bgatova N.P., Eremina A.V., Druzhinin I.B., Pozhidaeva A.A., Trunova L.A., Chernykh V.V. New approaches to assessing the severity of inflammatory disorders in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*. 2016; 17 (2): 107–111. [In Russian].
19. Sahay P., Rao A., Padhy D., Sarangi S., Das G., Reddy M.M., Modak R. Functional activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (6): 106–113. doi: 10.1167/iovs.17-21723
20. De Groef L., van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glaucoma pathogenesis and repair? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (3): 1953–1964. doi: 10.1167/iovs.13-13630
21. Markiewicz L., Pytel D., Mucha B., Szymank K., Szaflik J., Szaflik J.P., Majsterek I. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1β as a risk factor for the elevated IOP and optic nerve head damage in the primary open-angle glauco-

ma patients. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 812503. doi: 10.1155/2015/812503

22. Zaleska-Żmijewska A., Strzemecka E., Wawrzyniak Z.M., Szaflik J.P. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2019; 2019: 1240537. doi:10.1155/2019/1240537

23. Da Costa A.W.F., do Carmo Neto J.R., Braga Y.L.L., Silva B.A., Lamounier A.B., Silva B.O., Dos Reis M.A., de Oliveira F.A., Celes M.R.N., Machado J.R. Cardiac chagas disease: MMPs, TIMPs, galectins, and TGF- $\beta$  as tissue remodelling players. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 3632906. doi: 10.1155/2019/3632906

#### **Сведения об авторах:**

**Валерий Вячеславович Черных**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

**Владимир Иосифович Коненков**, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Николай Борисович Орлов**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9063-4239, e-mail: nbo700@mail.ru

**Ольга Викторовна Ермакова**, ORCID:0000-0003-0427-1564, e-mail: oven\_e@mail.ru

**Александр Николаевич Трунов**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Valery V. Chernykh**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

**Vladimir I. Konenkov**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Nikolay B. Orlov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9063-4239, e-mail: nbo700@mail.ru

**Olga V. Ermakova**, ORCID:0000-0003-0427-1564, e-mail: oven\_e@mail.ru

**Aleksandr N. Trunov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru

*Поступила в редакцию 18.06.2020*

*После доработки 22.07.2020*

*Принята к публикации 20.08.2020*

*Received 18.06.2020*

*Revision received 22.07.2020*

*Accepted 20.08.2020*

## Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology for thyroid swellings in a tertiary care hospital in South India

C. Pereira, D. Rohan, L.F. Tauro

Father Muller Medical College  
India, Karnataka, 575002 Mangalore, Father Muller rd.

### Abstract

Fine needle aspiration cytology (FNAC) is documented to be a good tool in the diagnosis of thyroid lesions. It has good diagnostic accuracy and is an inexpensive investigation. Although a good instrument it does have its own limitations especially when it comes to distinguishing a follicular adenoma from follicular carcinoma thyroid. Objectives of the study was the evaluation of FNAC in the diagnosis of thyroid lesions by determining its sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive predictive value and negative predictive value. **Material and methods.** This is a retrospective study of 580 cases of thyroid swelling admitted to our hospital and undergone thyroidectomy over a period of 5 years from 2015 to 2020. After thyroidectomy, FNAC reports (Bethesda system for reporting) of those patients were collected and were compared and analyzed with the histopathology reports. Category 1 and category 3 cases were excluded from calculation due to uncertainty in reporting. Data were analyzed to calculate the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive predictive value and negative predictive value of FNAC. **Results.** Our study included a total of 580 cases of thyroid swellings. The male to female ratio was 1:18.2 and the median age was 43 years. On FNAC, 428 cases (73.7 %) were benign, 35 cases (6 %) were indeterminate, 39 cases (6.7 %) were follicular neoplasm, 30 cases (5.1 %) were suspicious for malignancy and 34 (5.8 %) were malignant. 14 (2.4 %) cases were unsatisfactory. Cytology report was then compared with histopathological reports. FNAC had a sensitivity of 84.2 %, specificity of 97.2 % and a diagnostic accuracy of 94.5 %. The positive predictive value and negative predictive value were 88.3 and 96 % respectively. **Conclusions.** FNAC is a more specific than sensitive when distinguishing between benign and malignant lesions of thyroid. It has good diagnostic accuracy and hence should be used in all tertiary care hospitals prior to surgery in diagnosing thyroid lesions.

**Key words:** thyroid, FNAC, thyroid carcinoma, papillary carcinoma, Bethesda category.

**Conflict of interest.** All authors declare that there is no conflict of interest.

**Source of funding:** nil.

**Correspondence author:** Pereira C., e-mail: chiggy1989@gmail.com

**Citation:** Pereira C., Rohan D., Tauro L.F. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology for thyroid swellings in a tertiary care hospital in South India. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 79–83. doi: 10.15372/SSMJ20200509

## Сравнение метода тонкоигольной аспирационной цитологии с гистопатологией у пациентов с разрастанием щитовидной железы в больнице третичного уровня в Южной Индии

C. Pereira, D. Rohan, L.F. Tauro

Father Muller Medical College  
India, Karnataka, 575002 Mangalore, Father Muller rd.

### Резюме

Подтверждено, что тонкоигольная аспирационная цитология (ТАЦ) является хорошим методом диагностики повреждений щитовидной железы. Метод имеет высокую диагностическую точность и недорогой. Несмотря на вышеперечисленное у него есть свои ограничения, особенно при отличии фолликулярной аденомы от фолликулярной карциномы щитовидной железы. Целями исследования была оценка ТАЦ в диагностике повреждений

щитовидной железы путем определения его чувствительности, специфичности, диагностической точности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 580 случаев разрастания щитовидной железы, перенесших тиреоидэктомию в течение 5 лет с 2015 по 2020 гг. У пациентов после тиреоидэктомии анализы ТАЦ (система отчетности Bethesda) сравнивали и проанализировали с отчетами гистопатологии. Случаи категории 1 и категории 3 были исключены из расчета из-за неопределенности в отчетности. Данные были проанализированы для расчета чувствительности, специфичности, диагностической точности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности ТАЦ. **Полученные результаты.** В исследование были включены 580 пациентов с разрастанием щитовидной железы. Соотношение мужчин и женщин составляло 1 : 18,2, а средний возраст – 43 года. По результатам ТАЦ 428 случаев (73,7 %) были доброкачественными, 35 случаев (6 %) были неопределенными, 39 случаев (6,7 %) были фолликулярными новообразованиями, 30 случаев (5,1 %) были подозрительными на злокачественные новообразования и 34 (5,8 %) были злокачественными. 14 (2,4 %) случаев были неудовлетворительными. Затем цитологический отчет сравнивали с гистопатологическим отчетом. ТАЦ имел чувствительность 84,2 %, специфичность 97,2 % и диагностическую точность 94,5 %. Прогнозирующая ценность положительного и отрицательного прогнозов составила 88,3 и 96 % соответственно. **Выводы.** При отличии доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы ТАЦ более специфичен, чем чувствителен. Метод имеет хорошую диагностическую точность и, следовательно, должен использоваться во всех больницах перед операцией для диагностики поражений щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тонкоигольная аспирационная цитология, карцинома щитовидной железы, папиллярная карцинома, категория Bethesda

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Pereira C., e-mail: chiggy1989@gmail.com

**Для цитирования:** Pereira C., Rohan D., Tauro L.F. Сравнение метода тонкоигольной аспирационной цитологии с гистопатологией у пациентов с разрастанием щитовидной железы в больнице третичного уровня в Южной Индии. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 79–83. doi: 10.15372/SSMJ20200509

## Introduction

Thyroid swellings are quite common in the general population and predominantly affect women as compared to men. Based on a study conducted in south India, thyroid swellings can be clinically detected in about 12 percent of adult population [1]. There are numerous etiologies for thyroid swellings and this is commonly classified as either benign or malignant. It is important to distinguish between the two since the modality of treatment varies considerably. Hence, the aim of investigations is not only to determine the cause of thyroid swelling but also to rule out malignancy [2]. Approximately 5 % of individuals with thyroid swellings are found to have malignant nodules [3]. In India, 5–6 % of thyroid cancers occur in women and 2 % are seen in men [4].

It is essential to have a good diagnostic tool in order to diagnose patients with malignancy. Not all patients with thyroid swelling require surgery and furthermore a good diagnostic tool will help surgeons decide the extent of surgery that needs to be performed. Hence, these tests play a crucial role in deciding the treatment of patients [5]. Thyroid gland being a relatively superficial swelling makes it amenable to clinical examination, fine needle aspiration

cytology (FNAC) and even trucut biopsy in few specialized centers. Trucut biopsy of thyroid gland is not routinely performed since it increases chances of damage to structures like the recurrent laryngeal nerve and thyroid vasculature. Hence, FNAC is more commonly utilized for diagnosis. It is a simple, quick and relatively cheap procedure easily done in the Out-Patient Department. It is a good investigation to determine the etiology of thyroid swelling and differentiate a benign from a malignant thyroid lesion [6]. Published data shows that the accuracy of FNAC diagnosing a malignant thyroid lesion is more than 90 % [7, 8].

One of the short comings of FNAC is its inability to distinguish follicular adenoma from carcinoma [9]. Other limitations include misdiagnosis of Hashimoto thyroiditis and follicular and Hurthle cell adenomas are wrongly classified as papillary carcinomas on numerous occasions [9–11]. These limitations are due to inadequate sampling, improper technique, skill of the pathologist/physician performing the aspiration and experience of the pathologist interpreting the results [12]. The main aim of our study is to determine the effectiveness of FNAC in the diagnosis of various thyroid lesions by calculating the specificity and sensitivity of FNAC.

## Material and Methods

This is a retrospective study of 580 diagnosed cases of thyroid swelling that presented to the general surgery, surgical oncology and Ear, Nose and Throat Out-Patient Departments of Father Muller hospital in the period between January 2015 and December 2019. All case notes were retrieved using our hospital computer data system. Age, sex, cytological and histological diagnosis were reviewed. Diagnosis of cytological smears was done using Bethesda system of reporting. According to this system, reports were classified as follows: category 1 – non-diagnostic or unsatisfactory, category 2 – benign, category 3 – atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance, category 4 – follicular neoplasm, category 5 – suspicious for malignancy, category 6 – malignant.

FNAC results were then compared with histopathology reports to calculate the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of FNAC in diagnosing thyroid lesions. Category 1 and Category 3 cases were excluded from calculations since it's difficult to classify them as benign or malignant based on FNAC.

## Results

A total of 580 patients were included in our study. Total number of males was 90 and the total number of females was 490, with female to male ratio being 18.3 : 1. In our study the age ranged from 16 to 78 years, with the median age being 43 years.

On interpretation of FNAC the following results were obtained. There were 428 benign cases (73.7 %), atypia/follicular lesion of undetermined significance in 35 cases (6 %), follicular neoplasm included 39 cases (6.7 %), suspicious for malignancy included 30 cases (5.1 %) and lastly confirmed malignancy were 34 cases (5.8 %). The total number of unsatisfactory cases was 14 (2.4 %). The benign diagnosis included 405 cases (94.6 %) of nodular colloid goiter and 23 cases (5.3 %) of Hashimoto thyroiditis. The malignant diagnosis: 31 cases (91.9 %) of papillary thyroid cancer, 2 cases (5.8 %) of medullary thyroid cancer and 1 case (2.9 %) of anaplastic cancer.

The FNAC reports were then compared with the histopathology report after patients underwent surgery. Of the 405 cases diagnosed as benign swellings on FNAC, there were 369 (91.1 %) cases of nodular colloid goiter (true negative, TN), 42 (10.3 %) cases of Hashimoto thyroiditis (TN), 5 (1.2 %) cases of follicular adenoma (false negative, FN), 9 (2.2 %) cases of papillary carcinoma thyroid (FN) and 3 (0.7 %) cases of follicular carcinoma thyroid

(FN). In our study, 7 (17.9 %) cases of follicular neoplasm were diagnosed as nodular goiter (false positive, FP), 1 (2.6 %) case as Hashimoto thyroiditis (FP), 3 (7.7 %) cases of Hurthle cell carcinoma (true positive, TP), 7 (17.9 %) cases as papillary thyroid cancer (TP), 13 (33.3 %) cases of follicular adenoma (TP) and 8 (20.5 %) cases of follicular thyroid cancer (TP). Of the 30 cases suspicious for malignancy, there were 26 (86.7 %) cases of papillary thyroid cancer (TP), 1 (3.3 %) case of Hashimoto thyroiditis (FP) and 3 (10 %) cases of nodular goiter (FP). Among the 34 confirmed malignancies, there were 2 (5.8 %) cases of medullary carcinoma thyroid (TP), 1 (2.9 %) case of anaplastic carcinoma thyroid (TP) and 31 (91.1 %) case of papillary carcinoma thyroid (TP).

35 (6 %) cases out of 580 were diagnosed as category 3, of which 11 (31.4 %) cases were follicular lesion of undetermined significance and 24 (68.6 %) cases showed atypia of undetermined significance. On histopathological examination, there were 4 (11.4 %) cases of follicular adenoma, 2 (5.7 %) cases of Hashimoto thyroiditis, 18 (51.4 %) cases of nodular colloid goiter, 2 (5.7 %) cases of follicular thyroid carcinoma and 9 (25.7 %) cases of papillary thyroid cancer.

Of the 428 cases diagnosed cytologically into category 1, 411 (96 %) cases were non neoplastic (TN) while 17 (4 %) cases were diagnosed to be neoplastic after histopathology (FN). Out of 39 cases of follicular neoplasm, 31 (79.5 %) cases were TP. Among the 64 included suspicious and malignant cases, 60 (93.8 %) cases were confirmed to be malignant (TP) while 4 (6.2 %) cases were benign after histopathological examination (FP).

Hence, FNAC achieved a sensitivity of 84.2 %, specificity of 97.1 %, and a total accuracy of 94.8 %. The positive predictive value and negative predictive value were 88.3 and 96 % respectively.

## Discussion

Numerous studies have demonstrated that among various modalities for diagnosing thyroid swellings, FNAC stands out to be a safe, accurate and less expensive tool [13]. Although a good tool it does have few limitations. If the sampling of the specimen is inadequate diagnosis becomes very difficult. Another major limitation is its inability to distinguish a benign follicular swelling from a malignant one. As with all investigation FNAC can show false positive and negative results mainly with small swellings and when thyroid nodules are associated with inflammation or degeneration. For example, distinguishing a nodular colloid goiter from a follicular neoplasm may be impossible [14]. Thyroid swellings are quite common

in India with 12 % of the population presenting with clinically palpable masses [1].

Thyroid swellings are commonly seen in females but the incidence of thyroid cancer in females is less as compared to males. Numerous studies have shown that the female to male ratio for thyroid swellings is 5 : 1 [15–17]. Male patients were found to have malignancy rates ranging from 19 to 26 % [15, 17]. In our study there were larger number of females as compared to males with a female to male ratio of 18.3:1. The median age was 43 and the ages ranged from 16 to 78 years.

In our study cases diagnosed with thyroid malignancy ranged from 20 to 77 years with the median age being 44. There were larger number of benign cases in our study as compared to malignant and this was similar to other published literature [18, 19]. The most common benign lesion encountered in our study was nodular colloid goiter while the most common malignant lesion was papillary carcinoma of the thyroid followed by follicular carcinoma. We encounter only one case of anaplastic carcinoma in our study.

As stated earlier, inadequate sample size makes diagnosis by FNAC a difficult task. In published data inadequate sample size ranges between 2 to 20 % [20]. In our study this rate was 2.4 %. Percentage of cases showing follicular lesion of undetermined significance and atypia of undetermined significance were 1.8 and 4.1 % respectively. This is comparable with published literature where the percentage ranges between 2–6 % [21]. Sinna et al. [18] found a much higher percentage of follicular lesion of undetermined significance on FNAC which is 13.5 %. They attributed this due to varied impression of FNAC by different cytopathologist especially when diagnosing category 3 cases on FNAC.

In our study FNAC has a sensitivity of 84.2 %, specificity of 97.2 % and a diagnostic accuracy of 94.5 %. The positive predictive value was 88.3 % and the negative predictive value was 96 %. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were comparable to other studies done by Basharat et al. [22] and Kessler et al. [23]. We calculated the FP rate and FN rate for our study. FN rate is the percentage of patients found to have malignant thyroid lesions on histopathology while their FNAC earlier was reported as benign. In our study FN rate was 15.7 %. Our value was relatively higher as compared to a series of studies where FN rate was reported to range from 1.5 to 11.5 % [24]. The FP rate indicates that a patient with malignant FNAC result was found on histological examination to have benign lesion. The FP rate in our study was 2.8 % which was comparable to published literature [24, 25].

## Conclusion

FNAC is a more specific than sensitive when distinguishing between benign and malignant lesions. It has good diagnostic accuracy and hence should be used in all tertiary care hospitals prior to surgery to diagnose thyroid lesions.

## References

1. Usha Menon V., Sundaram K.R., Unnikrishnan A.G., Jayakumar R.V., Nair V., Kumar H. High prevalence of undetected thyroid disorders in an iodine sufficient adult south Indian population. *J. Indian Med. Assoc.* 2009; 107 (2): 72–77.
2. Yeung M.J., Serpell J.W. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist.* 2008; 13 (2): 105–112. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0212
3. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbuto C., Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am. J. Med.* 1992; 93 (4): 363–369. doi: 10.1016/0002-9343(92)90164-7
4. Unnikrishnan A.G., Menon U.V. Thyroid disorders in India: An epidemiological perspective. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (Suppl 2): S78–81. doi: 10.4103/2230-8210.83329
5. Dean D.S., Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. [Updated 2015 Apr 26]. In: Endotext [Internet]. Eds. K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce et al. South Dartmouth: MDText.com, 2000-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285544/>
6. Menon S.S., Tandon P., Ramaswamy B., Pujary K. A retrospective study to assess the role of Using fine needle aspiration cCytology and frozen section in the diagnosis of thyroid swelling. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 70 (4): 471–476. doi: 10.1007/s12070-018-1503-4
7. Bista M., K C.T., Regmi D., Maharjan M., Kafle P., Shrestha S. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid swellings. *J. Nepal Health Res. Counc.* 2011; 9 (1): 14–16.
8. Bagga P.K., Mahajan N.C. Fine needle aspiration cytology of thyroid swellings: how useful and accurate is it? *Indian J. Cancer.* 2010; 47 (4): 437–442. doi: 10.4103/0019-509X.73564
9. Liu F.H., Liou M.J., Hsueh C., Chao T.C., Lin J.D. Thyroid follicular neoplasm: analysis by fine needle aspiration cytology, frozen section, and histopathology. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 38 (11): 801–805. doi: 10.1002/dc.21294
10. Almeida J.P., Couto Netto S.D., Rocha R.P., Pfuetszenreiter E.G., Jr., Dedivitis R.A. The role of intraoperative frozen sections for thyroid nodules. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2009; 75 (2): 256–260. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30787-4

11. Lumachi F., Borsato S., Tregnaghi A., Marino F., Polistina F., Basso S.M., Koussis H., Basso U., Fassina A. FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland. *Anticancer Res.* 2009; 29 (12): 5255–5257. doi: 29/12/5255 [pii]
12. Baloch Z.W., Sack M.J., Yu G.H., Livolsi V.A., Gupta P.K. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid.* 1998; 8 (7): 565–569. doi: 10.1089/thy.1998.8.565
13. Caruso D., Mazzaferri E.L. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *The Endocrinologist.* 1991; 1 (3): 194–202.
14. Hall T.L., Layfield L.J., Philippe A., Rosenthal D.L. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 1989; 63 (4): 718–725. doi: 10.1002/1097-0142(19890215)63:4<718::aid-cncr2820630420>3.0.co;2-n
15. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
16. Huber G.F., Dziegielewski P., Matthews T.W., Warshawski S.J., Kmet L.M., Faris P., Khalil M., Dort J.C. Intraoperative frozen-section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 133 (9): 874–881. doi: 10.1001/archotol.133.9.874
17. Batra C., Singh S., Katra R., Marwah N., Atreja A. Role of fine needle aspiration and frozen section in the diagnosis of thyroid lesions. *The International Journal of Pathology.* 2010; 11 (1): Available at: <http://ispub.com/IJPA/11/11/5705>.
18. Sinna E.A., Ezzat N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2012; 24 (2): 63–70. doi: 10.1016/j.jnci.2012.01.001
19. Menon S.S., Tandon P., Ramaswamy B., Pujary K. A retrospective study to assess the role of using fine needle aspiration cytology and frozen section in the diagnosis of thyroid swelling. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 70 (4): 471–476. doi: 10.1007/s12070-018-1503-4
20. Burch H.B., Burman K.D., Reed H.L., Buckner L., Raber T., Ownbey J.L. Fine needle aspiration of thyroid nodules. Determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol.* 1996; 40 (6): 1176–1183. doi: 10.1159/000333977
21. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132 (5): 658–665. doi: 10.1309/AJCPHLMWI-3JV4LA
22. Basharat R., Bukhari M.H., Saeed S., Hamid T. Comparison of fine needle aspiration cytology and thyroid scan in solitary thyroid nodule. *Patholog. Res. Int.* 2011; 2011: 754041. doi: 10.4061/2011/754041
23. Kessler A., Gavriel H., Zahav S., Vaiman M., Shlamkovitch N., Segal S., Eviatar E. Accuracy and consistency of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005; 7 (6): 371–373.
24. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology task force on standards of practice. *Mod. Pathol.* 1996; 9 (6): 710–715.
25. Campbell J.P., Pillsbury H.C., 3rd. Management of the thyroid nodule. *Head Neck.* 1989; 11 (5): 414–425. doi: 10.1002/hed.2880110507

#### Information about the authors:

**Chirag Pereira**, Assistant Professor, ORCID: 0000-0002-3239-6631, e-mail: [chiggy1989@gmail.com](mailto:chiggy1989@gmail.com)

**Rohan Dsouza**, Assistant Professor, ORCID: 0000-0002-8873-5372

**Leo F. Tauro**, Professor and HOD, e-mail: [drlftauro@rediffmail.com](mailto:drlftauro@rediffmail.com)

Received 22.06.2020

Revision received 01.09.2020

Accepted 04.09.2020



## О возможной роли миокардиальных мышечных «мостиков» в патогенезе острого коронарного синдрома

Т.С. Сандодзе, А.В. Азаров, Д.А. Асадов, К.В. Гюльмисарян,  
С.П. Семитко, Н.В. Церетели, Д.Г. Иоселиани

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4*

### Резюме

Цель исследования – изучить роль миокардиальных мышечных «мостиков» (МММ) в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). **Материал и методы.** В исследование были включены 27 пациентов с ОКС: 21 (77,8 %) с диагнозом нестабильной стенокардии (НС) и 6 (22,2 %) с острым инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST (ST-ОИМ). **Результаты.** У всех пациентов с ST-ОИМ качественный тест на тропонин был положительным. Активность креатинфосфокиназы сыворотки крови составляла  $857,7 \pm 495,5$  ЕД/л, креатинфосфокиназы-МВ –  $46,5 \pm 42,4$  ЕД/л. Возраст пациентов колебался от 32 до 68 лет ( $52,4 \pm 4,6$  года). По данным селективной коронароангиографии, у всех 27 больных наблюдалась ангиографическая картина функциональной обструкции передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) в систолу с восстановлением нормального просвета сосуда в диастолу, что является типичным для МММ. У всех пациентов с диагнозом НС клиническая картина обострения заболевания сочеталась с электрокардиографическими данными транзиторной или постоянной гипоксии миокарда в бассейне ПМЖВ ЛКА, а у больных с ST-ОИМ были электрокардиографические, биохимические и эхокардиографические данные повреждения миокарда и нарушения кинетики в тех областях левого желудочка, которые снабжаются кровью ПМЖВ ЛКА. С целью более детального изучения просвета и внутренней поверхности тех участков сосудов, которые прилегают к МММ, всем больным выполнялось внутрисосудистое инструментальное исследование. На госпитальном этапе всем пациентам проводилась консервативная терапия, включающая в себя использование препаратов, блокирующих  $\beta$ -адренергические рецепторы или кальциевые каналы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; дезагрегантов. Проведенное через 12 месяцев амбулаторное обследование показало, что во всех случаях на фоне проводимого лечения состояние пациентов улучшилось. **Заключение.** На основании проведенного исследования можно считать, что МММ играют важную роль в патогенезе ОКС, в том числе ОИМ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, миокардиальные мышечные «мостики», селективная коронарография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сандодзе Т.С., e-mail: doc.sandodze@mail.ru

**Для цитирования:** Сандодзе Т.С., Азаров А.В., Асадов Д.А., Гюльмисарян К.В., Семитко С.П., Церетели Н.В., Иоселиани Д.Г. О возможной роли миокардиальных мышечных «мостиков» в патогенезе острого коронарного синдрома. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 84–91. doi: 10.15372/SSMJ20200510

## Eventual role of myocardial muscular «bridges» in the pathogenesis of acute coronary syndrome

T.S. Sandodze, A.V. Azarov, D.A. Asadov, K.V. Guilmisarian,  
S.P. Semitko, N.V. Tsereteli, D.G. Iosseliani

*Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia  
Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2, bldg. 4*

### Abstract

Aim of the study was to investigate the role of myocardial muscular «bridges» (MMB) in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** The study comprised of 27 patents with ACS: 21 (77,8 %) with diagnosed unstable angina pectoris (UA) and 6 (22,2 %) with acute anterior myocardial infarction with ST elevation

(STEMI). **Results.** All patients with STEMI had positive qualitative troponin test. The serum level of creatine phosphokinase (CPK) was  $857.7 \pm 495.5$  U/l, the CPK MB level was  $46.5 \pm 42.4$  U/l. The patients' age varied from 32 to 68 years (on average,  $52.4 \pm 4.6$  years). Selective coronary angiography (CAG) revealed systolic functional obstruction of the LAD with vessel's lumen recovery to the norm during diastole in all 27 patients, which is typical for MMB. In all cases with UA, the clinical aggravation was associated with ECG signs of transitory or permanent myocardial hypoxia in the territory supplied by the LAD, while the patients with STEMI had ECG, biochemical and EchoCG signs of myocardial damage and kinetics disturbances in the left ventricular areas supplied by the LAD. All patients underwent intravascular instrumental investigation. During in-hospital stage all patients received conservative therapy including  $\beta$ -adrenergic receptors or CA-channels blockers; ACE inhibitors; disaggregants. Upon 12 months all patients underwent repeated outpatient examination. In all cases, the conducted therapy resulted in the improvement of the patients' condition. **Conclusion.** This study allows concluding that MMB play an essential role in the pathogenesis of ACS, including STEMI.

**Key words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, myocardial muscular «bridges», selective coronary angiography, intravascular ultrasound investigation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Sandodze T.S., e-mail: doc.sandodze@mail.ru

**Citation:** Sandodze T.S., Azarov A.V., Asadov D.A., Guilmisarian K.V., Semitko S.P., Tsereteli N.V., Iosseliani D.G. Eventual role of myocardial muscular «bridges» in the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 84–91. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200510

## Введение

Как известно, основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС) является остро возникший дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к мышце сердца. Наиболее часто в основе такого дисбаланса лежит стенозирующе-окклюзирующий процесс в коронарных артериях. Однако известно, что в некоторых случаях ОКС может развиваться у пациентов без стенозирующего-окклюзирующего атеросклероза и тромбоза венечных артерий. В таких случаях при коронароангиографии (КАГ) иногда выявляются стойкий спазм коронарных артерий либо наличие миокардиального мышечного «мостика» (МММ) [1, 2, 3]. МММ – это нередко наблюдаемое как при КАГ, так и при патологоанатомических исследованиях необычное расположение мышечных волокон сердца, обволакивающих поперечно коронарные артерии, что приводит к нарушению в них кровотока. Впервые МММ описал в 1737 г. Н.С. Reuman [4]. Как правило, толщина МММ варьирует от 1 до 10 мм, а протяженность – от 10 до 30 мм [5, 6]. Внедрение в клиническую практику КАГ позволило визуализировать функциональное состояние коронарных артерий при МММ. В 1960 г. W. Portmann и J. Ingrid [7] описали КАГ-картину транзиторной окклюзии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) во время систолы и предположили, что это происходит по причине наличия МММ. По данным разных авторов, при патологоанатомических исследовани-

ях частота МММ колеблется от 15 до 86 %, тогда как по данным КАГ этот показатель варьирует от 0,5 до 12 % [5, 6].

В течение долгого времени специалисты не придавали особого значения роли МММ в возникновении серьезных необратимых изменений миокарда. Это мотивировалось тем, что МММ сжимает просвет артерии в систолу, тогда как кровоснабжение сердца осуществляется в диастолу. Следовательно, обструкция коронарной артерии МММ в систолу не должна влиять на кровоснабжение миокарда. Однако внедрение в клиническую практику внутрисосудистых методов визуализации дало возможность более полно понять анатомо-функциональные механизмы кровоснабжения сердца, а сопоставление данных КАГ и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) привело к пересмотру наших представлений о функции МММ и их воздействии на коронарный кровоток. Оказалось, что компрессия коронарной артерии происходит не только в систолу, но продолжается и во время диастолы, нарушая тем самым коронарный кровоток [8, 9].

В работе Н.Г. Klues et al. на основании сопоставления результатов КАГ, доплерометрии и величины внутрикоронарного давления у пациентов с МММ удалось показать, что во время диастолы происходит не только стойкое уменьшение диаметра сосуда, но и увеличение скорости кровотока и уменьшение фракционного кровотока [10]. Снижение величины просвета сосуда во время диастолы может составлять 34–51 %. Также

оказалось, что уменьшение диаметра сосуда происходит не только в интрамуральном сегменте сосуда, но и в проксимальном [10, 11]. К тому же доказано, что чем больше сужается просвет артерий во время систолы, тем меньше диаметр артерий в диастолу, и, соответственно, снижается фракционный резерв кровотока [8]. Гистологические исследования стенок интрамурального сегмента сосуда, находящегося в области МММ, показывают, что в стенке сосуда происходят структурные изменения – значительное утолщение интимы, в результате чего мышечные клетки заменяются преимущественно на «контрактильный» тип клеток гладкой мускулатуры [8]. Все эти изменения влекут за собой эндотелиальную дисфункцию, заключающуюся в уменьшении продукции эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента, что в свою очередь увеличивает склонность сосудов к спазму и даже к формированию тромбов [3, 12–14]. Следовательно, можно с уверенностью говорить, что МММ стойко нарушают перфузию миокарда как в систолу, так и в диастолу. Однако следует отметить, что недостаточно полно изучен вопрос роли МММ в патогенезе ОКС при отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

В данной работе представлен опыт кафедры интервенционной кардиоангиологии и НПЦ интервенционной кардиоангиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России по диагностике и лечению больных с ОКС при наличии у них МММ и отсутствии значимых атеросклеротических поражений коронарных артерий.

## Материал и методы

С 2014 по 2017 г. включительно в НПЦ интервенционной кардиоангиологии прошли обследования и получили лечение 27 пациентов с ОКС, у которых по клинко-ангиографическим и лабораторным данным были диагностированы МММ в области ПМЖВ ЛКА. В исследование включены больные с ОКС, у которых по данным КАГ имелись МММ, суживающие просвет артерии (ПМЖВ ЛКА) в систолу более чем на 50 %. Важным условием включения пациентов в исследование было отсутствие у них существенных стенозирующих атеросклеротических поражений коронарных артерий. Критериями исключения являлись наличие стеноза аортального клапана, гипертонической кардиомиопатии.

Все пациенты были мужского пола, их возраст составил  $49,4 \pm 10,3$  года (здесь и далее количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратиче-

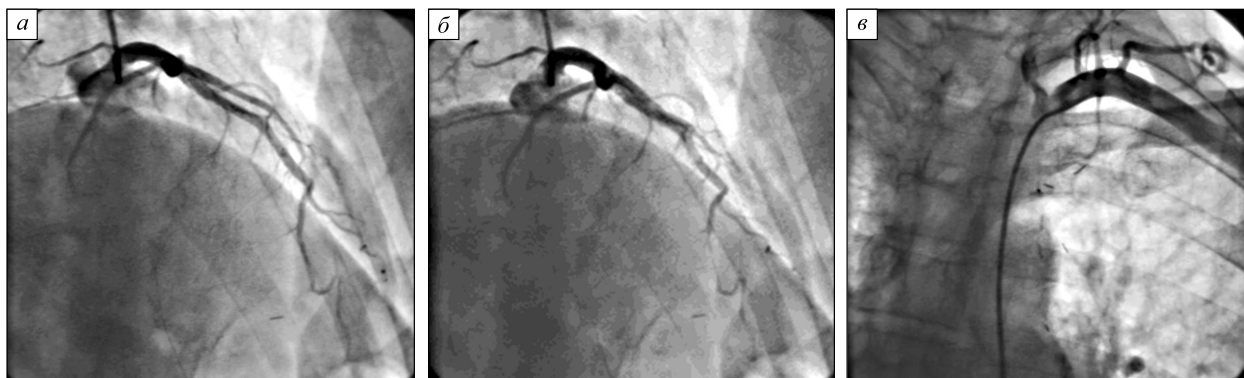
ского отклонения,  $M \pm SD$ ). При поступлении в стационар у всех больных имелись те или иные электрокардиографические (ЭКГ) данные острой ишемии миокарда: у 6 (22,2 %) пациентов это проявлялось в элевации сегмента  $ST \geq 1,5 \pm 0,2$  мм (острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST, ST-ОИМ), у 21 (77,8 %) человека – в депрессии или инверсии зубца Т (нестабильная стенокардия, НС). По шкале GRACE все больные входили в группу низкого риска ( $86,3 \pm 6,2$ ). Индекс массы тела пациентов составлял  $27,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. Постинфарктный кардиосклероз регистрировался у 2 (7,4 %) человек, нарушения ритма (фибрилляция предсердий) – у 12 (44,4 %), гипертоническая болезнь – у 6 (22,2 %).

Селективную КАГ больным с диагнозом ST-ОИМ выполняли urgently, в остальных случаях – после полного обследования (эхокардиография (ЭХО-КГ), стресс-ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ). В целом КАГ была проведена всем 27 пациентам на разных этапах стационарного лечения.

## Результаты

У всех пациентов с ST-ОИМ качественный тест на тропонин был положительным. Активность креатинфосфокиназы сыворотки крови составляла  $857,7 \pm 495,5$  ЕД/л, креатинфосфокиназы-МВ –  $46,5 \pm 42,4$  ЕД/л. У всех пациентов с ST-ОИМ наблюдались ЭКГ признаки повреждения миокарда в виде элевации или депрессии сегмента ST от изолинии или в виде отрицательного зубца Т. Еще у 9 (33,3 %) больных с НС были ЭКГ признаки гипоксии миокарда транзиторного характера, в виде депрессии сегмента ST с формированием отрицательных зубцов Т. В остальных случаях на ЭКГ, снятой в состоянии покоя, изменения отсутствовали. Функция левого желудочка (ЛЖ), которую оценивали по показателям фракции выброса (ФВ ЛЖ), была незначительно снижена у части больных, в среднем составив  $50,3 \pm 6,1$  %. У 14 (51,8 %) из них это проявлялось в нарушении локальной сократимости ЛЖ в виде гипокинезии или акинезии. Значительное снижение ФВ ЛЖ до 42 % было отмечено лишь у одного пациента с ST-ОИМ.

Больным с НС (19 пациентов) в процессе госпитального обследования проводили суточное мониторирование ЭКГ и ЭХО-КГ с физической нагрузкой (стресс-ЭХО-КГ). По данным суточного мониторирования ЭКГ, горизонтальная депрессия сегмента ST до  $1,3 \pm 0,4$  мм наблюдалась у 17 из 19 больных (89,5 %), а тест стресс-ЭХО-КГ был положительным у всех 19 человек



**Рис.** Коронарограмма больного К., 57 лет, после операции маммаро-коронарного анастомоза с ПМЖВ ЛКА: а – ангиограмма ЛКА в систолу, ПМЖВ ЛКА визуализируется на всем протяжении без существенных стенотических изменений; б – ангиограмма ЛКА в диастоле, ангиографическая картина окклюзии дистальной части ПМЖВ; в – ангиограмма левой маммарной артерии, ангиографическая картина окклюзии сосуда в средней трети

**Fig.** Coronary angiogram of patient K., 57 years, after surgical creation of mammaro-coronary anastomosis to anterior interventricular branch of left coronary artery (LAD): а – angiogram of LAD during diastole, LAD is seen along its entire length without significant stenotic changes; б – angiogram of LAD during systole, angiographic picture of LAD distal occlusion; в – angiogram of the left mammary artery, angiographic picture of vessel middle segment occlusion

(100 %). Всем этим пациентам в отсроченном порядке была выполнена селективная КАГ – по стандартной методике, доступом через правую общую бедренную или правую лучевую артерии. С целью предупреждения спазма коронарных артерий перед началом исследования внутрикоронарно вводили раствор нитроглицерина в дозе 100–200 мкг.

КАГ, выполненная у всех 27 пациентов на разных этапах стационарного лечения, выявила ангиографическую картину МММ, который сужал просвет артерии в систолу более чем на 50 % (от 60 до 95 %). Во всех случаях МММ были единичными и располагались, как правило, на уровне средней трети ПМЖВ ЛКА. Их протяженность была равна  $15,5 \pm 3,4$  мм. Следует отметить, что в 21 случае наблюдали так называемый феномен «молочного эффекта» («milking effect»), который обусловлен сужением коронарной артерии в фазу систолы и расправлением в фазу диастолы. Феномен «молочного эффекта» индуцирован систолической компрессией эпикардиальной артерии мышечными волокнами сердца.

Всем пациентам была выполнена внутрисосудистая визуализация: в 18 случаях использовано ВСУЗИ, в 9 – оптическая когерентная томография (ОКТ; после внутрикоронарного введения нитроглицерина). При ВСУЗИ у всех пациентов четко визуализировалась систолическая компрессия интрамурального участка ПМЖВ ЛКА со специфическим эхосигналом в виде «полумесяца». У 13 пациентов проксимальнее МММ об-

наружены незначительные атеросклеротические изменения стенок сосудов, которые при КАГ не выявлялись. ОКТ, реже, чем ВСУЗИ, использующаяся в диагностике МММ, позволяет получить двумерное изображение поперечных срезов сосуда и увидеть феномен «молочного эффекта», а также визуализировать состояние эндотелия до и после МММ. В нашем исследовании у всех 9 пациентов, которым выполнена ОКТ, выявлен выраженный феномен «молочного эффекта», без значимых атеросклеротических изменений эндотелия.

Следует особо отметить, что в одном случае МММ обнаружен в области ПМЖВ ЛКА у пациента, которому артерия была ранее (в 2016 г.) шунтирована с использованием левой маммарной артерии. К нам в клинику пациент поступил спустя 8 месяцев после операции с диагнозом НС. При поступлении в стационар больной жаловался на значительные боли за грудиной, на ЭКГ имелись ишемические изменения в виде депрессии сегмента ST по передней стенке ЛЖ. При КАГ в ПМЖВ ЛКА выявлен МММ, суживающий просвет артерии в систолу на 90 %. Данных о наличии шунта в сосуде не было, а при селективном контрастировании левой внутренней грудной артерии установлена ее окклюзия примерно в средней трети (рисунки а, б). ВСУЗИ подтвердило наличие выраженной систолической компрессии на уровне средней трети ПМЖВ ЛКА. Пациенту была назначена медикаментозная терапия препаратами, блокирующими  $\beta$ -адренергические

рецепторы и кальциевые каналы. Через неделю больной был выписан из стационара в стабильном состоянии.

Пятнадцати пациентам выполнено исследование магнитно-резонансной перфузии миокарда. Трое больных были с ST-ОИМ, 12 – с НС. Исследование проводили на аппарате Toshiba, с использованием препарата гадолиния. Морфологию ЛЖ изучали в кинорежиме в двух-, трех- и четырехкамерных плоскостях, а также по короткой оси. У больных, перенесших ОИМ, выявлены рубцовые изменения передней стенки ЛЖ, у 9 из 12 лиц с НС была снижена перфузия миокарда. В одном случае у пациента с ОИМ обнаружены зона некроза и тромб в области верхушки ЛЖ.

Все пациенты в период стационарного лечения получили медикаментозную терапию препаратами, блокирующими  $\beta$ -адренергические рецепторы и кальциевые каналы, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, аспирином. Всем больным с ST-ОИМ назначали клопидогрель (75 мг в сутки) на шесть месяцев.

Через 12 месяцев все 27 человек были повторно обследованы амбулаторно. Обследование включало в себя ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХО-КГ и стресс-ЭХО-КГ. Возврат клиники стенокардии наблюдали у шести пациентов, двое из них самостоятельно прекратили прием медикаментов, а четверо, принимая  $\beta$ -блокаторы, прекратили прием кальциевых блокаторов. В первом случае больным была возобновлена медикаментозная терапия, а во втором к терапии  $\beta$ -блокаторами были добавлены кальциевые блокаторы. За период наблюдения ни у одного пациента не было возврата ОКС. По данным ЭКГ, снятой в состоянии покоя, ишемические изменения не выявлены ни у одного человека. При суточном мониторировании ЭКГ признаки транзиторной ишемии миокарда в виде смещения сегмента ST отмечены у трех (11,1 %) пациентов, двое из них без согласования с кардиологом отменили медикаментозную терапию, один также без согласования с врачом сократил ассортимент принимаемых препаратов и принимал только  $\beta$ -блокаторы. По данным ЭХО-КГ ФВ ЛЖ несколько увеличилась и составила в среднем  $53,2 \pm 3,1$  %. Стресс-тест с физической нагрузкой был положительным у трех пациентов, которые были на монотерапии  $\beta$ -блокаторами.

## Обсуждение

Могут ли МММ являться причиной ишемии миокарда и тех острых осложнений, которые характерны для ишемической болезни сердца? Прежде существовало расхожее мнение, что кровоснабжение миокарда происходит только во время

диастолы, тогда как мышечный «мостик» сужает просвет артерии в систолу. Следовательно, логично допустить, что наличие мышечного мостика не должно было вызывать существенного нарушения перфузии миокарда. Однако, как мы уже отмечали, компрессия коронарной артерии происходит не только в систолу, но продолжается и во время диастолы, тем самым влияя на перфузию. Во время диастолы отмечается стойкое уменьшение просвета сосуда на 34–51 %. H.G. Klues et al. доказали, что во время диастолы не только происходит стойкое уменьшение диаметра сосуда, но и увеличивается скорость кровотока и снижается фракционный кровоток [10]. К тому же установлено, что чем больше сужается просвет артерий во время систолы, тем меньше диаметр артерий в диастолу и, соответственно, фракционный резерв кровотока [8].

Таким образом, если раньше, в силу отсутствия достаточной информации, игнорировалась роль МММ в патогенезе патологических процессов в миокарде, связанных с его ишемией, то сегодня на основании имеющихся новых данных можно утверждать, что МММ играют важную роль в патогенезе нарушений васкуляризации миокарда и, как следствие, всех клинических форм ИБС, в том числе и ОКС. Подтверждением этому может служить наше исследование, так как практически у всех обследованных были четкие данные ОКС, из них у шести – с развитием ST-ОИМ. При этом ни у одного пациента не было стенозирующего поражения просвета ПМЖВ ЛКА, также как не было и данных о тромбозе коронарной артерии, который мог бы привести к развитию ОИМ. В то же время у всех обследованных имелись МММ, которые функционально нарушали кровоток в коронарной артерии. Так что с большой долей вероятности мы можем утверждать, что МММ могут являться причиной развития как обратимых, так и необратимых изменений миокарда, а также приводить к приступам стенокардии. Однако для окончательного ответа на этот вопрос необходимо дальнейшее накопление опыта с тщательным сравнительным анализом клинических, КАГ, ультразвуковых и других данных. Безусловно, предстоит еще проводить достаточно строгий дифференциальный диагноз, чтобы исключить такие заболевания, как синдром Х, микроваскулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) и т.д. Отдельную группу составляют пациенты с МММ при гипертрофической кардиомиопатии [15].

Таким образом, обсудив вопрос о возможной роли МММ в патогенезе ишемии миокарда и ее осложнений, необходимо коснуться второго важного вопроса: как лечить этих пациентов?

Медикаментозно, рентгенэндоваскулярно или хирургически? Большинство исследователей и клиницистов сегодня считают, что следует придерживаться консервативной медикаментозной терапии. В 2008 г. доктор E.R. Schwarz [16] на основе изучения нескольких групп больных пришел к выводу, что препаратами выбора для пациентов с МММ являются  $\beta$ -блокаторы. В том случае, если назначение  $\beta$ -блокаторов не приводит к желаемому улучшению клинической картины, возможно использовать комбинацию  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальциевых каналов [16, 17]. Мы также склоняемся к предпочтению медикаментозной терапии больных с МММ, так как комбинированная терапия  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция у всех наших пациентов ликвидировала стенокардию, за исключением тех нескольких человек, которые после выписки из стационара самостоятельно, без консультации врачей прекратили прием лекарств. У них отмечалось возобновление приступов стенокардии.

Что же касается рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с МММ, то первое сообщение по стентированию коронарных артерий у этой категории больных принадлежит R.H. Stables et al. [18]. В 1997 г. H.G. Klues et al. более подробно описали гемодинамические и ангиографические результаты стентирования МММ у семи пациентов непосредственно после процедуры и спустя 7 недель. Согласно данным КАГ и ВСУЗИ, через 7 недель у них наблюдалось стойкое увеличение просвета стентированного сегмента сосуда без существенного уменьшения во время систолы или диастолы. Кроме того, ВСУЗИ показало отсутствие неоинтимальной пролиферации проксимальнее или дистальнее стента. Однако результаты дальнейших исследований были не столь обнадеживающими. Так, например, частота рестеноза в течение первого года после стентирования голометаллическими стентами у пациентов с МММ составила 75 %, а при стентировании с лекарственным покрытием – 25 %. Кроме того, высока вероятность перелома и тромбоза стента. При стентировании у больных с МММ существует опасность диссекции интимы по краям стентов ввиду сдавливания мышечным мостиком. По нашему мнению, во избежание этих осложнений следует использовать достаточно длинные жесткие стенты, длина которых существенно больше, чем участка сдавливаемой коронарной артерии. Тем самым можно будет избежать диссекции сосуда краями стента.

Миотомия или аортокоронарное шунтирование также сопряжены с высоким риском развития осложнений. Возможными осложнениями миотомии являются перфорация стенки

ЛЖ, формирование желудочковой аневризмы и послеоперационное кровотечение. Что касается аортокоронарного шунтирования, то данное вмешательство также связано с высоким риском развития осложнений. Самым главным фактором риска осложнений является то, что после наложения шунта на коронарную артерию сохраняется конкурирующий кровоток в шунтированном сосуде в диастолу. Это является крайне нежелательным, так как создается благоприятное условие для окклюзии шунта. Пример этого мы привели в данной статье. И только в том случае, когда все возможности консервативной терапии исчерпаны, и у пациента имеется выраженная клиника коронарной недостаточности, возможно, прибегнуть к выполнению аортокоронарного шунтирования [16, 17, 19, 20].

Таким образом, в случаях, когда наличие у пациентов МММ сопровождается клиникой стенокардии и/или ишемией миокарда, необходимо назначение адекватной медикаментозной терапии препаратами, блокирующими  $\beta$ -адренергические рецепторы и кальциевые каналы, и только в том случае, если исчерпаны все возможности консервативной терапии и при этом у пациента сохраняется клиника стенокардии, можно рассматривать инвазивные методы лечения, включая стентирование и аортокоронарное шунтирование.

## Список литературы / References

1. Gulati R., Behfar A., Narula J., Kanwar A., Lerman A., Cooper L., Singh M. Acute myocardial infarction in young individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (1): 136–156. doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.001
2. Pedercole G.L., Oliveira M.D.P., Mortiz M.A., Cury R.B.B., Caixeta A. Myocardial bridging mimicking Wellens' syndrome. *J. Xiangya Med.* 2020; 5: 6. doi.org/10.21037/jxym.2020.01.01
3. Sara J.D.S., Corban M.T., Prased M., Prasad A., Gulti R., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *EuriIntervention.* 2020; 15 (14): 1262–1268. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00920
4. Reyman H.C. *Disertatio de vasis cordis proprii [dissertation].* Gottingen: Med. Diss. Univ., 1737: 1–32.
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Можина А.А., Тетвадзе И.В. Миокардиальные мышечные «мостики». *Эмбриология, анатомия, патофизиология. Бюл. НЦССХ «Серд.-сосуд. Заболевания».* 2010; 11 (6): 62–71. doi: 616.127:611-013+611+612(048.8)
6. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Mojina A.A., Tetvadze I.V. Myocardial bridge. *Embryology, anatomy, pathophysiology. Byulleten' Nauchnogo tsentra serdechno-sosudistoy khirurgii imeni Aleksandra Niko-*

- laevicha Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyje zabolevaniya» = *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2010; 11 (6): 62–71. [In Russian]. doi: 616.127:611-013+611+612(048.8)
6. Bourassa M.G., Butnaru A., Lesperance J., Tardif J.C. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *JACC*. 2003; 41 (3): 351–359. doi: 10.1016/S0735-1097 (02)02768-7
7. Portmann W., Ingrid J. Intramural coronary vessels in the angiogram. *Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed*. 1969; 92: 129–133.
8. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial bridging: an up-to-date review. *J. Invasive Cardiol*. 2015; 27 (11): 521–528. doi: 10.5935/1678-9741.20150082
9. Erbel R., Rupprecht H.J., Ge J., Gerber T., Guntner G., Meyer J. Coronary artery shape and flow changes induced by myocardial bridging. *Echocardiography*. 1993; 10: 71–77. doi: 10.1111/j.1540-8175.1993.tb00013.x
10. Klues H.G., Schwarz E.R., vom Dahl J., Thorsten R., Reul H., Potthast K., Schmitz C., Minartz J., Krebs W., Hanrath P. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation*. 1997; 96: 2905–2913. doi: 10.1161/01.CIR.96.9.2905
11. Schwarz E.R., Klues H.G., vom Dahl J., Klein I., Krebs W., Hanrath P. Functional characteristics of myocardial bridging: a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. *Eur. Heart J*. 1997; 18: 434–442. doi: 0195-668x/97/030434
12. El-Am E.A., Corban M.T., Pollak A.W., Lerman A., Ammash N.M. A challenging combination: anomalous left anterior descending coronary artery, myocardial bridging, and endothelial dysfunction. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 57. doi: 10.3389/fcvm.2020.00057
13. Javadzadegan A., Moshfegh A., Qian Y., Kritharides L., Yong A.A.C. Myocardial bridging and endothelial dysfunction – computational fluid dynamics study. *J. Biomech*. 2019; 85: 92–100. doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.01.021
14. Arai R., Kano H., Suzuki S., Semba H., Arita T., Yagi N., Otsuka T., Matsuno S., Matsuhama M., Kato Y., Uejima T., Oikawa Y., Okumura Y., Yajima J., Yamashita T. Myocardial bridging is an independent predictor of positive spasm provocation testing by intracoronary ergonovine injections: a retrospective observational study. *Heart Vessels*. 2020; 35 (4): 474–486. doi: 10.1007/s00380-019-01518-7
15. Van der Veed N., Huurman R., Yamasaki Y., Kardys I., Galema T.W., Budde R.P.J., Zijlstra F., Hirsch A. Frequency and significance of coronary artery disease and myocardial bridging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2020; 125: 1404–1412. doi: org/10.1016/j.amjcard.2020.02.002
16. Schwarz E.R. New system devised to guide doctors treating patients with symptomatic myocardial bridging. *Science Daily*. 2008. Available at: <https://www.sciencedaily.com/releases/2008/06/080626091711.htm>. doi: 10.1159/000137693
17. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P., Rasoul-Arzrumly E., McDaniel M., Mekonnen G., Timmins L.H., Lutz J., Guyton R.A. Samady H. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63 (22): 2346–2355. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.049
18. Stable R.H., Knight C.J., McNelli J.G., Sigvart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischemia caused by muscle bridging. *Br. Heart J*. 1995; 74: 90–92. doi: 10.1136/hrt.74.1.90
19. Hemmati P., Schaff H.V., Dearani J.A., Daly R.C., Lahr B.D., Lerman A. Clinical outcome of surgical unroofing of myocardial bridging in symptomatic patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2019; 109 (2): 452–457. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.07.005
20. Ziadinov E. Myocardial bridging of coronary artery in adolescent. *Austin Cardio & Cardiovascular Case Reports*. 2019; 4 (1): 2.

**Сведения об авторах:**

**Тамара Соломоновна Сандодзе**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4540-7747, e-mail: doc.sandodze@mail.ru  
**Алексей Викторович Азаров**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7061-337X, e-mail: azarov\_al@mail.ru  
**Джамиль Ариф Оглы Асадов**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8635-0893, e-mail: asadov\_djamil@mail.ru  
**Карен Вадимович Гюльмисарян**, ORCID: 0000-0002-8985-2220, e-mail: Karengulmisaryan@gmail.ru  
**Сергей Петрович Семитко**, д.м.н., проф., e-mail: semitko@mail.ru  
**Нино Владимировна Церетели**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-517-5244, e-mail: ninotsereteli@mail.ru  
**Давид Георгиевич Иоселиани**, д.м.н., академик РАН, e-mail: davidgi@mail.ru

**Information about the authors:**

**Tamara S. Sandodze**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4540-7747, e-mail: doc.sandodze@mail.ru  
**Alexei V. Azarov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7061-337X, e-mail: azarov\_al@mail.ru  
**Jamil A. Asadov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8635-0893, e-mail: asadov\_djamil@mail.ru  
**Karen V. Guilmisarian**, ORCID: 0000-0002-8985-2220, e-mail: Kengulmisaryan@gmail.ru  
**Sergei P. Semitko**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: semitko@mail.ru  
**Nino V. Tsereteli**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-517-5244, e-mail: ninotsereteli@mail.ru  
**David G. Iosseliani**, doctor of medical sciences, academician of RAS, e-mail: davidgi@mail.ru

*Поступила в редакцию 03.06.2020*

*После доработки 28.07.2020*

*Принята к публикации 25.08.2020*

*Received 03.06.2020*

*Revision received 28.07.2020*

*Accepted 25.08.2020*



## Композитный состав тела и сывороточный уровень фетуина-А у пациентов с ревматоидным артритом

Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.Р. Ахвердян,  
Ю.В. Полякова, И.А. Зборовская

*НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского  
400138, Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2*

### Резюме

**Введение.** Ревматическая кахексия – характерное для ревматоидного артрита патологическое состояние, которое проявляется снижением массы лишенных жира тканей при повышенном или нормальном индексе массы тела. К числу компонентов ревматической кахексии относится уменьшение костной массы. Важным структурным компонентом костной ткани является участвующий в процессе гликопротеин фетуин-А. Цель исследования – изучить распространенность ревматической кахексии, а также взаимосвязь сывороточного уровня фетуина-А и показателей композитного состава тела. **Материал и методы.** В исследование включено 110 пациентов с ревматоидным артритом (8 мужчин и 102 женщины), которым была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с программой Total Body. Диагноз ревматической кахексии выставлялся при индексе безжировой массы ниже 10-го перцентиля и индексе жировой массы более 25-го перцентиля для данного возраста. Сывороточный уровень фетуина-А определялся методом ИФА. **Результаты и их обсуждение.** Ревматическая кахексия выявлена у 25 пациентов (22,7 %). Согласно данным литературы, у таких больных повышен риск развития метаболического синдрома, артериальной гипертензии и смертности. Сывороточный уровень фетуина-А положительно коррелировал с массой костной ткани в правой и левой нижних конечностях, туловище, гиноидной области, обеих нижних конечностях и во всем теле, с уровнем достоверности  $p < 0,05$  по всем зонам. Статистически значимых взаимосвязей с другими показателями не выявлено. Динамическое снижение содержания фетуина-А у пациентов с ревматоидным артритом может сопровождаться потерей костной массы, что требует своевременной коррекции терапевтического подхода. **Заключение.** Почти четверть пациентов с ревматоидным артритом имеют ревматическую кахексию. Сывороточный уровень фетуина-А положительно коррелирует с костной массой в нижних конечностях, корпусе, гиноидной области и во всем теле.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ревматическая кахексия, композитный состав тела, фетуин-А, костная ткань, тощая ткань, жировая ткань, индекс жировой массы, индекс безжировой массы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Папичев Е.В., e-mail: E\_papichev@mail.ru

**Для цитирования:** Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Зборовская И.А. Композитный состав тела и сывороточный уровень фетуина-А у пациентов с ревматоидным артритом. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 92–97. doi: 10.15372/SSMJ20200511

## Body composition and serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis

E.V. Papichev, B.V. Zavadovsky, L.E. Sivordova, Yu.R. Akhverdyan,  
Yu.V. Polyakova, I.A. Zborovskaya

*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A.B. Zborovskiy  
400138, Volgograd, Zemlyachka str., 76, building 2*

### Abstract

**Background.** Rheumatoid cachexia is a pathological condition which appears in patients with rheumatoid arthritis with low fat-free mass and normal or high body mass index. Bone mass loss is one of the components of rheumatoid cachexia. Fetuin-A, a major noncollagen protein of bone tissue, regulates bone remodeling. Aim of the study was to investigate the prevalence of rheumatoid cachexia and the association of serum fetuin-A level with body composition

components in patients with rheumatoid arthritis. **Material and methods.** 110 patients (8 male and 102 female) with rheumatoid arthritis were enrolled in our study. Serum fetuin-A level was determined by ELISA. Dual-energy X-ray absorptiometry with Total Body program was performed. The diagnosis of rheumatoid cachexia was based on the next criteria: fat-free mass index less than 10th percentiles with fat mass index above 25th percentiles. **Results and discussion.** We observed rheumatoid cachexia in 25 patients (22,7 %). According to the literature, such patients have an increased risk of developing metabolic syndrome, arterial hypertension and mortality. Positive significant ( $p < 0,05$ ) correlations were observed between serum fetuin-A levels and right and left lower limb, trunk, gynoid region, both lower limbs and total body bone mass. No statistically significant relationships with other indicators were identified. Fetuin-A negative dynamic in patients with rheumatoid arthritis may be accompanied by the loss of bone mass, which requires the improvement of therapeutic approach. **Conclusions.** Almost a quarter of patients with rheumatoid arthritis have rheumatic cachexia. Positive correlation between serum fetuin-A levels and lower limbs, trunk, gynoid region and total body bone mass was observed.

**Key words:** rheumatoid arthritis, rheumatoid cachexia, body composition, fetuin-A, bone tissue, lean tissue, fat tissue, fat mass index, fat-free mass index.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Papichev E.V., e-mail: E\_papichev@mail.ru

**Citation:** Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Zborovskaya I.A. Body composition and serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 92–97. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200511

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется хроническим симметричным эрозивным синовитом и может приводить к тяжелой инвалидности и преждевременной смерти [1]. У пациентов с РА кроме разрушения суставных тканей наблюдаются изменения в композитном составе тела. Большое значение уделяется снижению безжировой массы тела (БЖМ), которое не приводит к изменению индекса массы тела (ИМТ) и носит название ревматической кахексии, так как затрагивает преимущественно тощую ткань. Термин «ревматическая кахексия» был предложен Roubenoff et al. [2] для описания типичного для РА снижения общей клеточной массы, к которым он отнес мышечную, висцеральную (сывороточные белки, клетки кровеносной системы, печени, почек, поджелудочной железы и сердца) и массу клеток иммунной системы. Roubenoff исключал из общей клеточной массы жировую массу (ЖМ), экстрацеллюлярную жидкость, соединительную ткань (хрящ, фиброзная ткань и костные ткани) и саму кость. В свою очередь, Engvall et al. [3] описывает ревматическую кахексию как снижение БЖМ при повышении или стабильном ИМТ.

Патогенез ревматической кахексии остается предметом научных дискуссий, однако известно, что целый ряд факторов (провоспалительные цитокины, низкая физическая активность, прием лекарственных препаратов, изменение белкового обмена и некоторые гормоны) играют в нем опре-

деленную роль [4]. Доказано, что фактор некроза опухолей- $\alpha$  и интерлейкин 1- $\beta$  стимулируют катаболические процессы в организме; фактор некроза опухолей- $\alpha$  способен активировать NF- $\kappa$ B, который перемещается в ядро и связывается с промотерами и энхансерами генов, отвечающих за воспалительный и пролиферативный процессы [5]. При РА потеря мышечной массы наблюдается в результате хронического болевого синдрома, нарушения функции суставов и обменных процессов, что приводит к прогрессирующему снижению физической активности и формированию патологической цепи, когда результатом снижения физической активности является потеря мышечной массы [6].

До сих пор важным компонентом терапии РА остается прием глюкокортикоидов. Согласно современным рекомендациям, использование данной группы препаратов должно быть минимальным по продолжительности и кумулятивной дозе, однако в реальной клинической практике не всегда получается избежать их длительного приема. Как следствие, у пациентов развивается глюкокортикоид-индуцированная миопатия, которая характеризуется ускоренным распадом белков мышечных клеток (убиквитин-протеасомная и лизосомальные системы) со снижением скорости их синтеза [7].

Поиск новых биологически активных молекул для уточнения патогенеза, совершенствования методов диагностики и лечения ревматических заболеваний является важной научной задачей. В последние десятилетия появляются работы, которые изучают роль фетуина-А в метаболических

и воспалительных процессах. Фетуин-А – это гликопротеин, который в постнатальном периоде синтезируется преимущественно печеночной тканью и играет важную роль в процессах минерализации костей и эктопической кальцификации [8]. Кроме этого имеются данные о его взаимосвязи с развитием инсулинорезистентности [9] и сердечно-сосудистой патологии [10]. Доказано, что при РА уровень фетуина-А обратно коррелирует с выраженностью воспалительного процесса и тяжестью заболевания [11]. Кроме того, снижение содержания фетуина-А ассоциируется с меньшей минеральной плотностью костной ткани и наличием остеопороза [12]. Все вышперечисленное указывает на вероятную связь между уровнем фетуина-А и таким показателем композиционного состава тела, как БЖМ, в частности, тощая и костная масса.

Целью исследования послужило определение распространенности ревматической кахексии и выявление взаимосвязи сывороточного уровня фетуина-А с отдельными показателями композиционного состава тела.

## Материал и методы

В исследование включено 110 пациентов с РА. Содержание фетуина-А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы (BioVendor Human Fetuin-A ELISA, Cat. No. RD191037100, Чешская Республика). Всем пациентам была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия на аппарате Lunar DPX (GE, США) с программой Total Body. Диагноз ревматической кахексии выставлялся согласно критериям, предложенным I.L. Engvall et al. [3]: индекс БЖМ менее 10%-го процентиля при индексе ЖМ более 25%-го процентиля для данного возраста. Индексы ЖМ и БЖМ определяли как отношение ЖМ и БЖМ (кг) к росту ( $m^2$ ). В связи с отсутствием общепринятых норм индексов ЖМ и БЖМ, опорой для определения процентиля выступила работа Coin et al. [13], авторы которой определяли данные показатели в итальянской популяции для формирования их референсных значений.

При статистической обработке данных клинического исследования проводился анализ на определение нормальности распределения показателей. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Для оценки различий количественных данных использовали  $t$ -критерий

Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величины коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) либо Спирмена ( $R$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

Средний возраст испытуемых соответствовал трудоспособному (табл. 1), однако почти половина из них имели остеопороз, а 22,7 % – ревматическую кахексию, что может значительно снижать работоспособность. Кроме того, средний уровень активности РА по индексу DAS28 соответствует умеренной степени, что сопровождается наличием болезненности и нарушения функции суставов, при наличии жалоб пациента на общее самочувствие.

Все пациенты получали медикаментозную терапию по поводу РА: 98 (89,1 %) – базисную (58 – метотрексат, 9 – лефлуномид, 9 – сульфасалазин, 22 – гидроксихлорохин (из которых 3 – совместно с сульфасалазином и 1 – с метотрексатом), 4 – генно-инженерную биологическую терапию (2 – ритуксимаб, 2 – инфликсимаб); 77 (70 %) – глюкокортикоидную (31 – периодически периартикулярно и внутрисуставно, 45 – перорально); 33 (30 %) – никогда не принимали глюкокортикоиды; 83 пациента периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Антиостеопоретическую терапию бисфосфонатами получали 30 больных (22 – алендроновую кислоту, 6 – золедроновую кислоту и 2 – ибандроновую кислоту), 59 человек принимали препараты альфакальцидола и кальция.

Для пациентов с ревматической кахексией кумулятивная доза глюкокортикоидов была выше, с близким к статистически значимому уровню достоверности (соответственно  $10,66 \pm 11,4$  и  $7,08 \pm 8,1$  г,  $p = 0,08$ ). Взаимосвязи между наличием ревматической кахексии и проводимой антиостеопоретической ( $p = 0,299$ ) и базисной антиревматической ( $p = 0,780$ ) терапией не обнаружено. Средний уровень фетуина-А достоверно не различался в зависимости от проводимой антиревматической терапии ( $p = 0,15$ ), а также в зависимости от наличия ревматической кахексии (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, группы пациентов с наличием и отсутствием ревматической кахексии были сопоставимы по полу, возрасту, степени активности и функциональному классу РА. Для пациентов с ревматической кахексией с высо-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с РА  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis

Параметр	Вся группа	С ревматической кахексией, n = 25	Без ревматической кахексии, n = 85	p
Возраст, лет	54,4 ± 12,6	52,29 ± 8,14	55,05 ± 13,62	0,33
Количество мужчин/женщин	8/102	2/23	6/79	0,581
Наличие ревматоидного фактора (есть/нет)	85 (77,3 %)	24/1	61/24	0,007
Наличие АЦЦП (есть/нет)	74 (67,2 %)	14/11	60/25	0,131
Активность заболевания по DAS28	3,66 ± 1,13	3,51 ± 1,00	3,7 ± 1,16	0,47
Клиническая стадия заболевания:				
очень ранняя	0 (0 %)	0	0	0,031
ранняя	16 (14,5 %)	0	16	
развернутая	39 (35,5 %)	9	30	
поздняя	55 (50 %)	16	39	
Функциональный класс:				
1	26	3	23	0,358
2	62	17	45	
3	19	5	14	
4	3	0	3	
Наличие остеопороза	52 (47,2 %)			
Уровень фетуина-А, мкг/мл	765,67 ± 120,67	802,2 ± 144,4	754,8 ± 111,4	0,08

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

**Таблица 2.** Корреляционный анализ сывороточного уровня фетуина-А и показателей композитного состава тела

**Table 2.** Correlations between serum fetuin-A levels and body composition components

Показатель	Жировая масса	Тощая масса	Костная масса
Левая верхняя конечность	$r = -0,005; p = 0,95$	$r = -0,154; p = 0,12$	$r = 0,081; p = 0,42$
Левая нижняя конечность	$r = -0,011; p = 0,91$	$R = 0,083; p > 0,05$	$r = 0,263; p = 0,008$
Левая половина туловища	$r = 0,055; p = 0,58$	$r = -0,1; p = 0,32$	$r = 0,277; p = 0,005$
Левая половина тела	$r = 0,026; p = 0,79$	$r = -0,045; p = 0,65$	$r = 0,24; p = 0,016$
Правая верхняя конечность	$r = 0,007; p = 0,93$	$r = -0,082; p = 0,41$	$r = 0,108; p = 0,28$
Правая нижняя конечность	$r = 0,021; p = 0,83$	$R = 0,033; p > 0,05$	$r = 0,222; p = 0,027$
Правая половина туловища	$r = 0,069; p = 0,49$	$r = -0,06; p = 0,55$	$r = 0,257; p = 0,01$
Правая половина тела	$r = 0,049; p = 0,62$	$r = 0,029; p = 0,77$	$r = 0,223; p = 0,025$
Обе верхние конечности	$r = 0,001; p = 0,99$	$r = -0,137; p = 0,17$	$r = 0,097; p = 0,33$
Обе нижние конечности	$r = 0,005; p = 0,96$	$R = 0,114; p > 0,05$	$r = 0,246; p = 0,014$
Туловище	$r = 0,063; p = 0,53$	$r = -0,082; p = 0,41$	$r = 0,268; p = 0,007$
Андройдная область	$r = 0,026; p = 0,79$	$r = -0,086; p = 0,39$	$r = 0,161; p = 0,11$
Гиноидная область	$r = 0,041; p = 0,68$	$r = 0,106; p = 0,29$	$r = 0,293; p = 0,003$
Суммарно по всем зонам	$r = 0,037; p = 0,71$	$r = -0,006; p = 0,95$	$r = 0,235; p = 0,019$

кой степенью достоверности были характерны серопозитивность и более поздняя клиническая стадия.

Между уровнем фетуина-А и индексами ЖМ и БЖМ корреляционные взаимосвязи отсутствуют (соответственно  $r = 0,039, p = 0,685$  и  $R = -0,16, p > 0,05$ ). С целью уточнения зависимо-

сти между содержанием фетуина-А и показателями композитного состава пациентов с РА выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 2; выявлена слабая положительная корреляция между сывороточным уровнем фетуина-А и массой костной ткани в нижних конечностях и туловище.

## Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, почти у четверти больных РА выявляется ревматическая кахексия. По данным литературы, имеется ассоциация данного состояния с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией и возможным увеличением смертности [14]. Уменьшение БЖМ при одновременном увеличении ЖМ ассоциируется с развитием инвалидности пациентов [15]. Кроме того, снижение физической активности, общая слабость и нарушение функции суставов также повышают риск сердечно-сосудистых катастроф [16] и снижают качество жизни [17].

Для коррекции кахексии, вероятно, следует добиваться снижения активности РА, а также рекомендовать пациентам физические тренировки. Однако по данным литературы [18], повышению физической активности при РА препятствуют недостаток времени и отсутствие мотивации, что характерно и для здоровой популяции. Мы считаем, что полученные нами результаты, показывающие высокую частоту встречаемости ревматической кахексии (22,7 %) у больных РА, говорят о необходимости акцентирования внимания пациентов на регулярной лечебной физкультуре и профилактике метаболических нарушений.

В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между сывороточным уровнем фетуина-А и общей костной массой, в частности, с массой костной ткани в нижних конечностях, туловище и гиноидной области. Ранее показано, что имеется ассоциация между снижением содержания фетуина-А и минеральной плотности костной ткани [12]. Данная взаимосвязь может быть объяснена тем, что фетуин-А, являясь важным неколлагеновым белком костного матрикса, участвует в процессах его минерализации за счет конкурентного связывания рецептора II типа трансформирующего фактора роста. Вероятно, наблюдаемое у пациентов с РА падение уровня данного гликопротеина может приводить к нарушению костеобразования. Более того, болевой синдром и снижение функциональной активности суставов также приводят к уменьшению физической активности пациентов, что может препятствовать адекватному обмену костной ткани. Таким образом, снижение массы костной ткани у пациентов с РА может быть обусловлено не только общими факторами (низкая физическая активность, болевой синдром, нарушение функции суставов, высокий уровень провоспалительных цитокинов, гормональные нарушения), но и динамикой концентрации фетуина-А.

## Заключение

Ревматическая кахексия наблюдается у 22,7 % пациентов с РА. Сывороточный уровень фетуина-А положительно коррелирует с массой костной ткани и не связан с массой тощей и жировой ткани, индексами ЖМ и БЖМ. Пациенты с РА должны быть информированы о частоте выявления ревматической кахексии и рисках, которое это состояние несет для их здоровья. Каждому пациенту должна быть рекомендована лечебная физкультура согласно степени активности заболевания, имеющейся сопутствующей патологии и функциональному нарушению суставов. Уменьшение содержания фетуина-А у пациентов с РА является показанием для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с программой Total Body для раннего выявления снижения минеральной плотности и массы костной ткани.

## Список литературы / References

1. Lee D.M., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358 (9285): 903–911. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5
2. Roubenoff R., Roubenoff R.A., Cannon J.G., Kehayias J.J., Zhuang H., Dawson-Hughes B., Dinarello C.A., Rosenberg I.H. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (6): 2379–2386. doi: 10.1172/JCI117244
3. Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B., Cederholm T., Brismar K., Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand. J. Rheumatol.* 2008; 37 (5): 321–328. doi: 10.1080/03009740802055984
4. Аникин С.Г., Торопцова Н.В. Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите. *Научно-практ. ревматология*. 2012; 53 (4): 73–79. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1116
5. Anikin S.G., Toropцова N.V. Contemporary view of the problem cachexia and sarcopenia in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologija = Rheumatology Science and Practice*. 2012; 53 (4): 73–79. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1116
6. Guttridge D.C., Mayo M.W., Madrid L.V., Wang C.Y., Baldwin A.S.Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*. 2000; 289 (5488): 2363–2366. doi: 10.1126/science.289.5488.2363
7. Mancuso C.A., Rincon M., Sayles W., Paget S.A. Comparison of energy expenditure from lifestyle physical activities between patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Arthr. Rheum.* 2007; 57 (4): 672–678. doi: 10.1002/art.22689

7. Schakman O., Kalista S., Barbé C., Loumaye A., Thissen J.P. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45 (10): 2163–2172. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.036
8. Denecke B., Gräber S., Schäfer C., Heiss A., Wöltje M., Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem. J.* 2003; 376 (Pt 1): 135–145. doi: 10.1042/BJ20030676
9. Mathews S.T., Chellam N., Srinivas P.R., Cinton V.J., Grunberger G.  $\alpha 2$ -HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000; 164 (1-2): 87–98. doi: 10.1016/S0303-7207(00)00237-9
10. Laughlin G.A., Cummins K.M., Wassel C.L., Daniels L.B., Ix J.H. The association of fetuin-a with cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (19): 1688–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.038
11. Sato H., Kazama J.J., Wada Y., Kuroda T., Narita I., Gejyo F., Gao P., Yamashita H. Decreased levels of circulating  $\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHS) in patients with rheumatoid arthritis. *Int. Med.* 2007; 46 (20): 1685–1692. doi: 10.2169/internal-medicine.46.6269
12. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Turkish Journal of Rheumatology.* 2013; 28 (3): 195–201. doi: 10.5606/tjr.2013.2468
13. Coin A., Sergi G., Minicuci N., Giannini S., Barbiero E., Manzato E., Pedrazzoni M., Minisola S., Rossini M., del Puente A., Zamboni M., Inelmen E.M., Enzi G. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (1): 87–94. doi: 10.1016/j.clnu.2007.10.008
14. Elkan A.C., Håkansson N., Frostegård J., Cederholm T., Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (2): R37. doi: 10.1186/ar2643
15. Giles J.T., Bartlett S.J., Andersen R.E., Fontaine K.R., Bathon J.M. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (10): 1407–1415. doi: 10.1002/art.24109
16. Bassuk S.S., Manson J.E. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003; 5 (4): 299–307. doi: 10.1007/s11883-003-0053-7
17. Physical activity and psychological wellbeing. Ed. S.J.H. Biddle, K.R. Fox., S.H. Boutcher. London: Routledge, 2003. 204 p.
18. Veldhuijzen van Zanten J.J., Rouse P.C., Hale E.D., Ntoumanis N., Metsios G.S., Duda J.L., Kitas G.D. Perceived barriers, facilitators and benefits for regular physical activity and exercise in patients with rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Sports Med.* 2015; 45 (10): 1401–1412. doi: 10.1007/s40279-015-0363-2

#### Сведения об авторах:

Евгений Васильевич Папичев, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e-mail: E\_papichev@mail.ru  
Борис Валерьевич Заводовский, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-8864-9570, e-mail: pebma@mail.ru  
Лариса Евгеньевна Сивордова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: seeword@mail.ru  
Юрий Рубенович Ахвердян, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor\_2001@mail.ru  
Юлия Васильевна Полякова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: jpolyakova@yandex.ru  
Ирина Александровна Зборовская, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.ru

#### Information about the authors:

Evgeniy V. Papichev, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e-mail: papichev@mail.ru  
Boris V. Zavadovsky, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8864-9570, e-mail: pebma@mail.ru  
Larisa E. Sivordova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: seeword@mail.ru  
Yuri R. Akhverdyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor\_2001@mail.ru  
Yulia V. Polyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: jpolyakova@yandex.ru  
Irina A. Zborovskaya, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.ru

Поступила в редакцию 29.05.2020  
После доработки 17.06.2020  
Принята к публикации 28.06.2020

Received 29.05.2020  
Revision received 17.06.2020  
Accepted 28.06.2020

## Динамика локальных изменений и скорости заживления послеоперационных ран при использовании альфа-глутамил-триптофана в комплексном лечении пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей

А.Р. Касимова<sup>1,2</sup>, И.С. Петленко<sup>1</sup>, С.А. Божкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России  
195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8*

<sup>2</sup> *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8*

### Резюме

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) занимают ведущее место в структуре хирургических заболеваний. В ряде случаев изменения местной и общей иммунореактивности способствуют хронизации процесса, что требует разработки новых подходов к ведению пациентов. Одним из вариантов комплексной терапии больных ИКМТ является применение иммуностропных средств. Целью исследования была оценка динамики локальных изменений и сроков заживления ран при использовании альфа-глутамил-триптофана (АГТ, лекарственный препарат «Тимоген») в комплексном лечении пациентов с ИКМТ. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование включено 77 пациентов в возрасте 18–55 лет с ИКМТ различной локализации средней степени тяжести с наличием признаков инфекционной интоксикации. Пациентов рандомизировали в основную (39 человек) и контрольную (38 человек) группы. Комплексная терапия больных основной группы включала АГТ в дозе 100 мкг внутримышечно 1 раз в сутки, пациенты контрольной группы по аналогичной схеме получали плацебо (0,9 % натрия хлорид) в течение 7 дней. **Результаты и их обсуждение.** Комплексная терапия с использованием АГТ в составе комбинированного лечения пациентов ИКМТ способствовала достоверному снижению выраженности процессов местного воспаления (интенсивности болевого синдрома, гиперемии, отека тканей ( $p = 0,022$ ) и уменьшению инфильтрации ( $p = 0,03$ ) в зоне поражения, а также статистически и клинически значимому уменьшению сроков заживления гнойных ран в среднем на 2 суток по сравнению с группой плацебо. Таким образом, установлено статистически и клинически значимое превосходство эффективности препарата АГТ в сравнении с плацебо в отношении сокращения сроков заживления гнойных ран пациентов с ИКМТ.

**Ключевые слова:** инфекции кожи и мягких тканей, иммуностропная терапия, иммуномодулятор, альфа-глутамил-триптофан, заживление послеоперационных ран.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Исследование поддержано Медико-биологическим научно-производственным комплексом «Цитомед».

**Автор для переписки:** Касимова А.Р., e-mail: kasi-alina@yandex.ru

**Для цитирования:** Касимова А.Р., Петленко И.С., Божкова С.А. Динамика локальных изменений и скорости заживления послеоперационных ран при использовании альфа-глутамил-триптофана в комплексном лечении пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 98–105. doi: 10.15372/SSMJ20200512

## Dynamics of postsurgical wound local changes and healing rate during the use of alpha-glutamyl-tryptophan in combination therapy of patients with skin and soft-tissue infections

A.R. Kasimova<sup>1,2</sup>, I.S. Petlenko<sup>1</sup>, S.A. Bozhkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics of Minzdrav of Russia 195427, Saint-Petersburg, Akademika Baikova str., 8

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First Sankt-Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia 197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

### Abstract

Skin and soft-tissue infections (SSTI) take the lead in surgical disorders. Changes of local and systemic immunoreactivity highlight the SSTI and hinder treatment due to disease chronicity. The immunotropic therapy could be the useful tool in SSTI treatment. The aim of the study was to assess the dynamics of local changes and duration of wound healing during the use of alpha-glutamyl-tryptophan (AGT/Thymogen) in the combination therapy of SSTI patients. **Material and methods.** A sample of 77 individuals aged 18–55 years with moderate SSTI of different localization and with signs of infectious intoxication participated in the randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trial. The patients were divided into the main (39 people) and control (38 people) groups. The combination therapy of the main group included 100 µg of AGT by intramuscular injection daily during 7 days, whereas the control group received placebo (0,9 % sodium chloride) along the same schedule. **Results and discussion.** The combination therapy of SSTI patients with AGT significantly decreased the local inflammation, i.e. pain intensity, hyperemia, edema ( $p = 0,022$ ), infiltration within damage area ( $p = 0,03$ ). Besides, AGT treatment leads to statistically and clinically significant reduction in the duration of septic wound healing by an average of 2 days as compared to control group. Thus, statistically, and clinically significant superiority of efficacy of alpha-glutamyl-tryptophan in comparison with placebo in reducing the time of healing of purulent wounds of patients with SSTI has been established.

**Keyword:** skin and soft tissue infections, immunotropic therapy, immunomodulator, alpha-glutamyl-tryptophan, postoperative wound healing.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was supported by the Medical and biological research and production complex «Cytomed».

**Correspondence author:** Kasimova A.R., e-mail: kasi-alina@yandex.ru

**Citation:** Kasimova A.R., Petlenko I.S., Bozhkova S.A. Dynamics of postsurgical wound local changes and healing rate during the use of alpha-glutamyl-tryptophan in combination therapy of patients with skin and soft-tissue infections. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 98–105. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200512

### Введение

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей занимают одно из ведущих мест в структуре хирургических инфекций. Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) охватывают различные патологические состояния, которые затрагивают кожу и нижележащие подкожные ткани, фасцию или мышцы, начиная от простых поверхностных инфекций и заканчивая тяжелыми некротическими поражениями. ИКМТ могут возникать в любой части тела и являются частой клинической проблемой в хирургических отделениях [1]. Объединение ИКМТ в одну группу, несмотря на существенные различия в клиниче-

ской картине, обусловлено их принципиальным сходством с точки зрения хирургической тактики и антибактериальной терапии [2, 3].

Большинство возбудителей ИКМТ являются представителями микробиоты неповрежденной кожи, однако инфекционный процесс может вызывать ослабление локального иммунитета при повреждении кожных покровов в совокупности с критическим повышением количественного порога бактерий [4–6]. Залогом успешного ведения пациентов с ИКМТ служит быстрая диагностика и лечение, которое в большинстве неосложненных случаев проводится по стандартной схеме, включающей этиотропную антибактериальную терапию и при необходимости своевременное



хирургическое пособие – дренирование гнойного очага или полноценную хирургическую санацию [2, 7]. Однако известно, что для ИКМТ характерны изменения местной и общей иммунореактивности, что затрудняет лечение, способствуя хронизации процесса [8–10], и требует разработки дополнительных подходов к ведению пациентов. В этой связи широко обсуждается необходимость применения лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом, что, по мнению ряда авторов, способствует благоприятному течению гнойно-воспалительного процесса и улучшению прогноза заболевания в целом [11–14].

Известно, что альфа-глутамил-триптофан (АГТ) стимулирует клеточные факторы иммунитета, пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, увеличивает концентрацию цАМФ в предшественниках Т-лимфоцитов, усиливает неспецифическую резистентность организма, способствует активации фагоцитарных функций нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, стимулирует интерфероногенез и функцию естественных киллеров (в низких дозах) [12, 15]. Указанный механизм действия АГТ предполагает его эффективность в отношении любых форм гнойно-воспалительных процессов.

Цель исследования – оценить динамику локальных изменений и сроков заживления ран при использовании АГТ в комплексном лечении пациентов с ИКМТ.

## **Материал и методы**

Клиническое исследование проводилось как открытое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, сравнительное, в параллельных группах. В него включали госпитализированных пациентов в возрасте 18–55 лет без учета пола, расовой и этнической принадлежности, с диагностированным гнойно-воспалительным заболеванием кожи и мягких тканей (поверхностные абсцессы, флегмоны, карбункулы, гнойные нелактационные маститы) средней тяжести с наличием общих признаков инфекционной интоксикации (повышение температуры тела, лейкоцитоз, общая слабость). В исследование не включали военнослужащих, заключенных, беременных женщин и других лиц, относящихся к категории «уязвимых». Критериями исключения были развитие серьезного нежелательного явления, клинически значимые негативные изменения лабораторных показателей или результатов клинико-инструментальных исследований,

выраженное прогрессирование клиники основного или сопутствующего заболевания, развитие индивидуальной непереносимости АГТ, нарушение пациентом протокола исследования, отказ от дальнейшего участия. Исследование получило одобрение локального этического комитета ООО «Центр профессиональной медицины» и совета по этике Министерства здравоохранения РФ от 6 сентября 2016 г., все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Пациентов рандомизировали на две группы: основную и контрольную. В основной группе в комплексном лечении применяли лекарственный препарат «Тимоген®» (АГТ, «Цитомед», Россия) в дозе 100 мкг внутримышечно в первой половине дня 1 раз в сутки в течение 7 дней, в контрольной группе больные получали инъекции плацебо (0,9%-го раствора натрия хлорида) 1 раз в сутки в течение 7 дней. При выполнении процедуры рандомизации использовали метод случайных чисел. Путем компьютерного моделирования была составлена рандомизационная таблица последовательного соответствия двух параметров: код индивидуальной регистрационной карты пациента и номер серии препарата. Отклонений от протокола в ходе настоящего исследования не было. Все добровольцы соответствовали критериям включения и в плановом порядке завершили исследование по протоколу.

Контрольную группу составили 39 пациентов, основную – 38. Пациенты в период выполнения процедуры скрининга имели субъективные и объективные клинические и лабораторные признаки гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. В контрольной группе у 30 обследованных был диагностирован абсцедирующий фурункул различных локализаций, у трех – панариций различных пальцев, у трех – абсцесс различных локализаций и еще у трех – другие ИКМТ. В основной группе у 25 пациентов был диагностирован абсцедирующий фурункул различных локализаций, у шести – гидраденит подмышечной области, у трех – панариций или паронихий различных пальцев и еще у четырех – другие ИКМТ.

Всем пациентам проводили хирургическое вмешательство (вскрытие, санацию и дренирование гнойной полости), базовую консервативную терапию в соответствии с принятыми стандартами, включавшую назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (цефтриаксон или азитромицин), а также при необходимости назначались препараты с противовоспалительным эффектом (кетонал или парацетамол).

Всего протоколом было предусмотрено 12 визитов, включая скрининг и завершение (ежеднев-

но с момента скрининга и включения пациента в исследование). В ходе скрининга проводили физикальный осмотр, лабораторные исследования, оценку локального статуса послеоперационной раны с использованием шкалы «сравнительной оценки местных признаков воспаления», а также измерение площади раны. Выполняли назначения базовой терапии. Далее осуществляли рандомизацию.

В шкале «сравнительной оценки местных признаков воспаления» оценивали гиперемию, отечность, инфильтрацию, боль в области раны, фиксировали максимальную суточную температуру тела. Каждому из признаков (за исключением последнего) присваивали определенный балл, от 0 до 3, в зависимости от его выраженности.

В дальнейшем при каждом визите исследователь фиксировал жалобы пациента и проводил физикальное обследование с регистрацией показателей основных витальных функций (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление). Дважды измеряли температуру тела. Исследователь оценивал локальный статус послеоперационной раны с использованием шкалы «сравнительной оценки местных признаков воспаления». При 2–8 визитах вводили АГТ или плацебо, выполняли назначения базовой терапии. Во время 4-го, 6-го и 8-го визитов дополнительно проводили планиметрию (измерение скорости заживления раны путем регистрации ее площади). После окончания курса введения АГТ при 9-м визите выполняли такие же исследования, как при скрининге. Дальнейшие визиты (10-й и 11-й) назначались только при сохранении клинических признаков гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей после окончания курса применения исследуемых препаратов, 12-й визит не потребовался ни одному из пациентов.

За основной (первичный) критерий эффективности было принято сокращение срока заживления гнойных ран на двое и более суток в сравнении с группой плацебо. Также в качестве параметров эффективности рассматривали сроки заживления гнойных ран, скорость редукции местных признаков воспаления и отделяемого из раны. Количество отделяемого из гнойной раны в

процессе исследования оценивали на основе заключения врача-исследователя в соответствии с тремя градациями: 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – значительное.

Для определения степени отличия распределения от нормального использовали критерий Лиллиефорса. Достоверность различий между показателями независимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, в случае отличия распределения от нормального – с помощью критерия Манна – Уитни; количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего. Различия частотных показателей определяли с использованием точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Всего в исследовании приняли участие 77 пациентов с ИКМТ (23 мужчины и 54 женщины). Основные характеристики пациентов представлены в таблице, существенных различий указанных в ней параметров между группами не выявлено.

Средний срок заживления гнойных ран по данным планиметрии в основной группе составил  $9,05 \pm 0,17$  дня, в контрольной группе –  $11,07 \pm 0,59$  дня. Разница средних сроков заживления, таким образом, составила 2,02 дня ( $p = 0,0027$ ), что соответствует первичному критерию эффективности препарата, принятому в данном исследовании на основании анализа данных современной научной литературы и мнения экспертов. Минимальный срок заживления ран в основной группе был меньше, чем в контрольной (соответственно 8 и 9 дней), так же как и максимальный (соответственно 15 и 22 дня).

Анализ динамики площади ран в группах сравнения показал (рис. 1), что если до 6-го визита скорость заживления примерно одинаковая, то к 8-му визиту (день введения последней инъекции АГТ или плацебо) тенденция резко меняется: средняя площадь гнойной раны в основной

Таблица. Основные характеристики пациентов

Table. The main characteristics of the patients

Показатель	Группа 1, n = 39	Группа 2, n = 38	p
Возраст, полных лет	36,15 ± 9,80	37,68 ± 10,74	0,516
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,67 ± 3,78	24,23 ± 4,06	0,624
Количество женщин, n (%)	27 (71)	27 (69)	1,0
Площадь раны, мм <sup>2</sup>	288,0 ± 27,1	313,0 ± 32,3	0,834

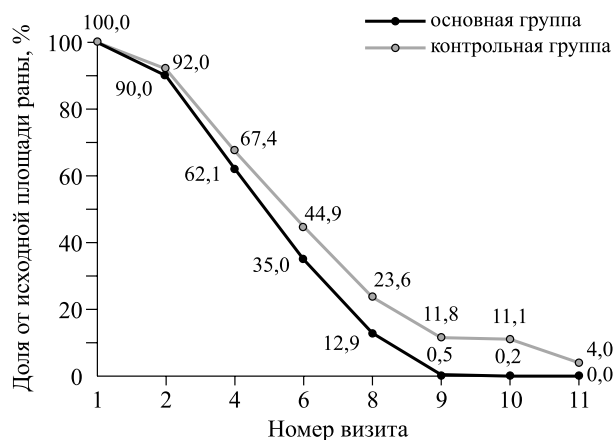


Рис. 1. Динамика площади гнойных ран относительно исходного уровня в основной и контрольной группах

Fig. 1. Dynamics of purulent wound area relative to the initial in the main and control groups

и контрольной группах составила  $37,1 \pm 5,01$  и  $74 \pm 11,23$  мм<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,019$ ). Такая тенденция сохранялась до конца исследования. При 11-м визите средняя площадь гнойной раны

в контрольной группе составляла  $12,5 \pm 6,58$  мм<sup>2</sup>, в то время как в основной группе последние пациенты завершили исследование еще на 10-м визите. Таким образом, применение иммуномодулирующего препарата АГТ позволило статистически значимо сократить площадь гнойных ран с 8-х суток лечения в 2 раза и более по сравнению с группой плацебо.

По-видимому, одним из механизмов уменьшения сроков заживления гнойных ран и более быстрого сокращения их площади является ингибирование действия матриксных металлопротеаз лекарственным средством АГТ, что препятствует чрезмерному разрушению мягких тканей раны при резорбции поврежденной ткани посредством данных ферментов и было ранее подтверждено на экспериментальных моделях *in vivo* [13].

Анализ показателей шкалы оценки местных признаков воспаления показал, что на фоне приема АГТ по сравнению с плацебо отмечено клинически значимое снижение выраженности болевого синдрома начиная с 5-го визита (рис. 2, а) и сохраняющееся до конца применения лекарственного средства при 8-м визите ( $p = 0,049$ ). Также в

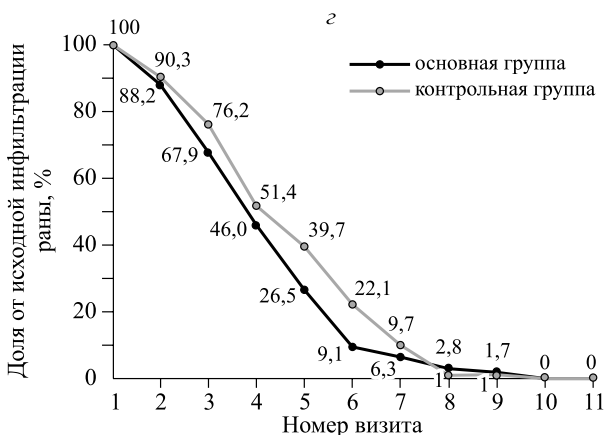
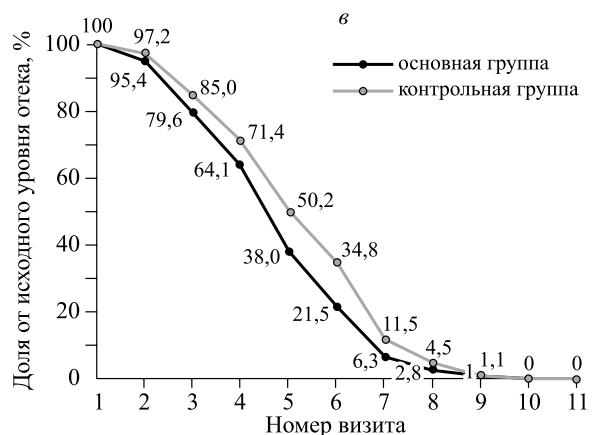
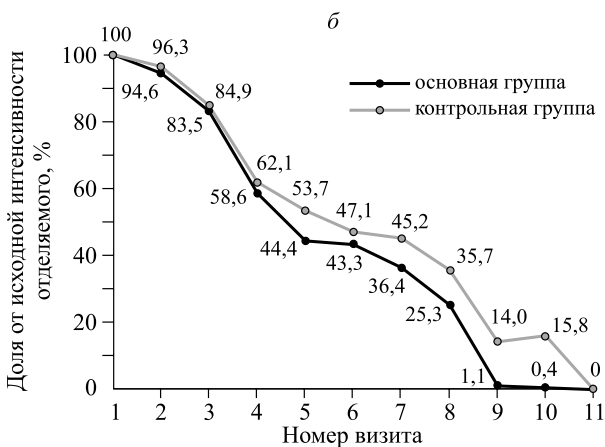
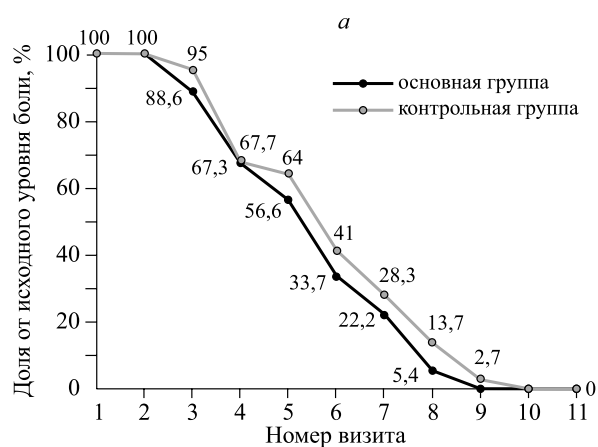
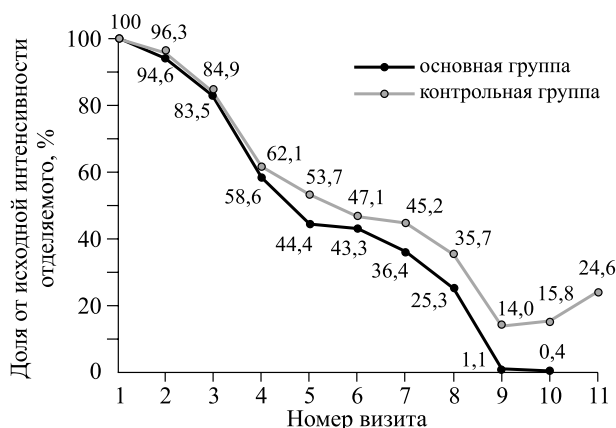


Рис. 2. Динамика выраженности местных признаков воспаления относительно исходного уровня: а – боль, б – гиперемия, в – отек, г – инфильтрация

Fig. 2. Dynamics of local signs of inflammation relative to their initial intensity: а – pain, б – hyperemia, в – edema, г – infiltration



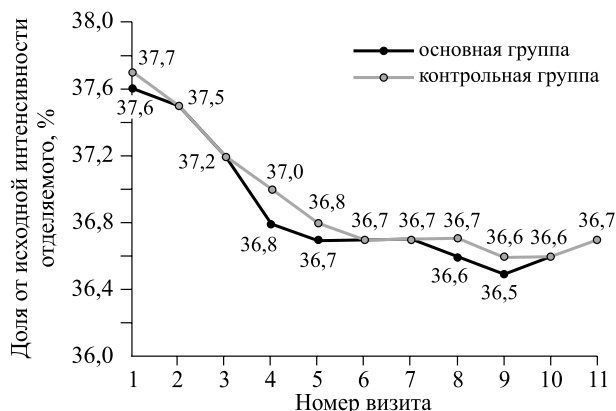
**Рис. 3.** Динамика интенсивности раневого отделяемого относительно исходного уровня в основной и контрольной группах

**Fig. 3.** Dynamics of wound discharge relative to the initial one in the main and control groups

основной группе наблюдалась существенно меньшая ( $p = 0,023$ ) выраженность гиперемии начиная с 5-го визита (рис. 2, б). К окончанию приема лекарственного средства гиперемия оценивалась в 0,24 балла в группе АГТ и в 0,69 балла в группе плацебо ( $p = 0,0005$ ). Аналогичные изменения выявлены в динамике отека тканей (рис. 2, в), который исследователи оценили в основной и контрольной группах при 6-м визите соответственно в 0,61 и 1,0 балла ( $p = 0,018$ ), а при 7-м визите – в 0,18 и 0,33 балла ( $p = 0,015$ ). Инфильтрация в области гнойных ран у пациентов основной группы также была значимо меньше, чем в группе сравнения, и при 5-м визите составила соответственно 0,76 и 1,15 балла ( $p = 0,039$ ), при 6-м – соответственно 0,26 и 0,64 ( $p = 0,04$ ).

В основной группе в сравнении с контрольной статистически значимое уменьшение количества гнойного и серозно-гнойного отделяемого из ран отмечено на 5-е сутки ( $p = 0,022$ ) (рис. 3). Обнаружено незначительное ускорение процесса формирования и сокращение сроков существования грануляционной ткани. Так, у получавших АГТ пациентов ее формирование отмечено уже при 4-м визите. При этом различие между группами в формировании грануляционной ткани по результатам 5-го визита было на уровне статистической тенденции ( $p = 0,068$ ), что, возможно, обусловлено небольшим количеством наблюдений в группах.

С учетом того, что бактериальные и грибковые инфекции кожи и мягких тканей до настоящего времени могут вызывать тяжелые состояния, которые приводят к значительной заболеваемости и смертности [16], применение иммуномодулирующего препарата АГТ можно рассматривать как



**Рис. 4.** Сравнительная динамика усредненной температуры тела, измеренной в вечернее время

**Fig. 4.** Comparative dynamics of the average body temperature measured in the evening

дополнительную опцию к терапии, позволяющую сократить сроки лечения профильных пациентов. В ходе исследования установлено, что у пациентов основной группы несколько быстрее происходила нормализация температуры тела (рис. 4), которая к 4-му визиту статистически значимо отличалась от величины показателя группы плацебо: медиана и межквартильный интервал соответственно 36,8 (36,7–36,9) и 37,0 (36,9–37,2) °C ( $p = 0,016$ ).

Относительно клинической значимости данных различий убедительный вывод сделать затруднительно в связи с их небольшой величиной. Однако установленный в ходе исследования более быстрый регресс локальных признаков инфекционно-воспалительного процесса может сопровождаться и более ранним снижением системных признаков воспаления, что требует дальнейших исследований. Кроме того, улучшение физического и психического самочувствия при применении АГТ в комплексном лечении пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра на фоне вторичного иммунодефицита [17] свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния данного иммуномодулятора и на психосоматический статус пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей.

## Заключение

Результаты проспективного рандомизированного исследования продемонстрировали статистически и клинически значимое превосходство эффективности препарата АГТ в сравнении с плацебо в отношении сокращения сроков заживления гнойных ран. Анализ показателей шкалы

оценки местных признаков воспаления показал, что на фоне приема препарата «Тимоген®» при плацебо контроле отмечено статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома (к 8-му визиту), уменьшение гиперемии (в процессе 5–8-го визитов), выраженности отека тканей (в процессе 6-го и 7-го визитов), уменьшение инфильтрации в зоне гнойных ран (в процессе 5-го и 6-го визитов). Иммунокорректирующая терапия в составе комплексного лечения пациентов с ИКМТ способствовала снижению выраженности гнойно-воспалительных процессов в зоне поражения мягких тканей и статистически значимому уменьшению сроков заживления гнойных ран в среднем на двое суток. Таким образом, представляется перспективным применение препарата с иммуномодулирующим действием АГТ в составе комплексной терапии ИКМТ.

### Список литературы / References

1. May A.K. Skin and soft tissue infections. *Surg. Clin. North Am.* 2009; 89: 403–420. doi: 10.1016/j.suc.2008.09.006
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015; 109 с.  
Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd revised and updated edition. Moscow, 2015; 109 p. [In Russian].
3. Sorg H., Tilkorn D.J., Hager S., Hauser J., Miratschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur. Surg. Res.* 2017; 58: 81–94. doi: 10.1159/000454919
4. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14: 244–269. doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001
5. Ovington L. Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2003; 49 (7A): 8–12.
6. Ustin J.S., Malangoni M.A. Necrotizing soft-tissue infections. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 2156–2162. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821cb24
7. Enoch S., Leaper D.J. Basic science of wound healing. *Surgery.* 2008; 26: 31–37. doi: 10.1016/j.mp-sur.2007.11.005
8. Файзуллина Г.А., Мирсаева Ф.З. Этиопатогенетические особенности фурункула челюстно-лицевой области. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2018; 3 (1.1): 38–41. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011  
Faizullina G.A., Mirsaeva F.Z. Etiopathogenetic features of the boil of the maxillofacial area. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2018; 3 (1-1): 38–41. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13011
9. El-Gilany A.H., Fathy H. Risk factors of recurrent furunculosis. *Dermatol. Online J.* 2009; 15 (1): 16.
10. van Koppen C.J., Hartmann R.W. Advances in the treatment of chronic wounds: A patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2015; 25: 931–937. doi: 10.1517/13543776.2015.1045879
11. Грицюк Т.Л., Запорожец Т.С. Иммунопрофилактика и иммунотерапия гнойно-септических осложнений хирургических вмешательств. *Дальневост. мед. журн.* 2006; (1): 116–120.  
Gritsyuk T.L., Zaporozhets T.S. Immunoprophylaxis and immunotherapy of purulent-septic complications of surgical interventions. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal.* 2006; (1): 116–120. [In Russian].
12. Петленко И.С., Егорова Т.Ю., Петленко С.В., Безгодков Ю.А., Воронцова Т.Н. Экспериментальное изучение специфической активности L-глутамил-L-триптофана. *Соврем. проблемы науки и образования.* 2019; (3): 175–183.  
Petlenko I.S., Egorova T.Yu., Petlenko S.V., Bezgodkov Yu.A., Vorontsova T.N. An experimental study of the specific activity of L-glutamyl-L-tryptophan. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2019; (3): 175. [In Russian].
13. Shevtsov M.A., Smagina L.V., Kudriavtseva T.A., Petlenko S.V., Voronkina I.V. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-TrpONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 1717–1727. doi: 10.2147/DDDT.S79665
14. Garraud O., Hozzein W.N., Badr G. Wound healing: Time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches? *BMC Immunol.* 2017; 18 (1): 23. doi: 10.1186/s12865-017-0207-y
15. Инструкция по медицинскому применению препарата «Тимоген®», раствор для внутримышечного применения 100 мкг. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t)  
Instructions for medical use of the drug «Timo-gen®», a solution for intramuscular use of 100 mcg. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d969a9fa-4a1b-4e57-91af-d906d04bd40d&t). [In Russian].
16. Cardona A.F., Wilson S.E. Skin and soft-tissue infections. A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61: 69–78. doi: 10.1093/cid/civ528
17. Воробьев А.С., Овденко А.Г., Малинин В.В., Богданов А.Н. Оптимизация тактики общего и хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра на фоне вторичного иммунодефицита. *Соврем. проблемы науки и образования.* 2020; (1): 59–70. doi: 10.17513/spno.29487

Vorob'ev A.S., Ovdenko A.G., Malinin V.V., Bogdanov A.N. Optimization of tactics for general and surgical treatment of elderly and senile patients with a fracture of the proximal femur against the background of secondary immunodeficiency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020; (1): 59–70. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.29487

**Сведения об авторах:**

**Алина Рашидовна Касимова**, ORCID: 0000-0001-6284-7133, e-mail: [kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

**Ирина Сергеевна Петленко**, ORCID: 0000-0002-3600-3583, e-mail: [petlenko1995@yandex.ru](mailto:petlenko1995@yandex.ru)

**Светлана Анатольевна Божкова**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2083-2424, e-mail: [clinpharm-rniito@yandex.ru](mailto:clinpharm-rniito@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Alina R. Kasimova**, ORCID: 0000-0001-6284-7133, e-mail: [kasi-alina@yandex.ru](mailto:kasi-alina@yandex.ru)

**Irina S. Petlenko**, ORCID: 0000-0002-3600-3583, e-mail: [petlenko1995@yandex.ru](mailto:petlenko1995@yandex.ru)

**Svetlana A. Bozhkova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2083-2424, e-mail: [clinpharm-rniito@yandex.ru](mailto:clinpharm-rniito@yandex.ru)

*Поступила в редакцию 10.05.2020*

*После доработки 24.08.2020*

*Принята к публикации 29.09.2020*

*Received 10.05.2020*

*Revision received 24.08.2020*

*Accepted 29.09.2020*

## Исследование синдрома профессионального выгорания на примере специалистов отделения анестезиологии и реанимации

В.Г. Пузырев, В.В. Бондаренко, А.О. Карчевская, В.В. Данилова, Ю.Н. Капырина

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Минздрава России  
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2*

### Резюме

Цель исследования – определить наличие и основные проявления синдрома профессионального выгорания у врачей-реаниматологов и среднего медицинского персонала отделения анестезиологии и реанимации. **Материал и методы.** Врачам-реаниматологам и среднему медицинскому персоналу было предложено пройти анкетирование, включавшее опросник В.В. Бойко «Эмоциональное выгорание», тест Ч. Спилбергера в модификации Ю.А. Ханина, методику Мюнстерберга. **Результаты и их обсуждение.** Синдром профессионального выгорания характерен для 55 % врачей-реаниматологов и 35 % среднего медицинского персонала отделения анестезиологии и реанимации клиники педиатрического университета. Для респондентов первой группы свойственно наличие фазы «резистенции», во второй группе сформированы фазы «резистенции» и «истощения». По шкале Спилбергера в обеих группах наблюдается средняя степень ситуативной и личностной тревожности. Методика Мюнстерберга установила, что избирательность и концентрация внимания до и после суточной смены в большей мере снижены у врачей-реаниматологов. **Заключение.** Установлены высокие показатели подверженности специалистов отделения анестезиологии и реанимации к формированию синдрома профессионального выгорания, оказывающего влияние на их психологическое здоровье. Требуется разработка соответствующих мер профилактики данного феномена.

**Ключевые слова:** синдром профессионального выгорания, реаниматологи, средний медицинский персонал, отделение анестезиологии и реанимации, стресс.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Бондаренко В.В., e-mail: bondarenkovaeriy@list.ru

**Для цитирования:** Пузырев В.Г., Бондаренко В.В., Карчевская А.О., Данилова В.В., Капырина Ю.Н. Исследование синдрома профессионального выгорания на примере специалистов отделения анестезиологии и реанимации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 106–112. doi: 10.15372/SSMJ20200513

## The study of professional burnout syndrome in specialists of the department of anaesthesiology and intensive care

V.G. Puzyrev, V.V. Bondarenko, A.O. Karchevskaya, V.V. Danilova, Yu.N. Kapryina

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Minzdrav of Russia  
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2*

### Abstract

Objective was to determine the presence and the main manifestations of professional burnout syndrome among intensive care doctors and nurses from the department of anaesthesiology and intensive care. **Material and methods.** Resuscitators and secondary medical staff were asked to pass a questionnaire, which included a survey by V.V. Boyko «Emotional burnout», a test by C. Spielberger in the modification Y.A. Hanin, the technique of Munsterberg. **Results and discussion.** Professional burnout syndrome is typical for 55 % of resuscitators and 35 % of mid-level medical staff of the department of anaesthesiology and intensive care of the pediatric University clinic. As for the respondents of the first group, the presence of the «resistance» phase is characteristic, while the second group has the «resistance» and «exhaustion»

phases. According to the Spielberger scale, both groups have a middle degree of situational and personal anxiety. The Munsterberg method found that selectiveness and concentration of attention before and after the daily shift is more decreased in resuscitators. **Conclusion.** High rates of susceptibility of specialists of the department of anaesthesiology and intensive care to the formation of professional burnout syndrome, which affects their psychological health, were established. It is necessary to develop appropriate measures to prevent this occurrence.

**Key words:** professional burnout syndrome, resuscitators, nursing staff, department of anaesthesiology and intensive care, stress.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Bondarenko V.V., e-mail: bondarenkovaleriya@list.ru

**Citation:** Puzyrev V.G., Bondarenko V.V., Karchevskaya A.O., Danilova V.V., Kapryrina Yu.N. The study of professional burnout syndrome in specialists of the department of anaesthesiology and intensive care. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 106–112. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200513

## Введение

Стресс на рабочем месте является одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Он приводит к повышенной утомляемости специалистов, которая отражается не только на качестве выполняемой работы, но и на психологической составляющей здоровья [1]. Хроническое воздействие стрессоров – главный предрасполагающий фактор в развитии такого феномена, как синдром профессионального выгорания (СПВ), исследованием которого впервые начал заниматься американский психолог и психиатр Н.Д. Фреуденбергер [2]. Основными составляющими синдрома, которые психолог назвал «burnout» (выгорание), были истощение, потеря мотивации и ответственности. Н.Д. Фреуденбергер также считал, что его главным проявлением синдрома состояние изнеможения с ощущением собственной бесполезности. Однако в ходе дальнейшего изучения его симптоматика расширялась.

Следующим этапом изучения выгорания стали исследования, проведенные К. Маслач, которая характеризует данное понятие как «синдром физического и эмоционального истощения, включая развитие отрицательной самооценки, отрицательного отношения к работе и утрату понимания и сочувствия по отношению к клиентам» [3]. Именно К. Маслач и С. Джексон впервые удалось систематизировать клинические проявления профессионального стресса. К ним были отнесены эмоциональная истощенность, деперсонализация, редукция профессиональных достижений. Особый интерес представляет изучение СПВ на примере такой категории профессий, как медицинские работники, ведь по мнению большинства исследователей, эмоциональное выгорание характерно в основном для представителей коммуникативных профессий [4].

Кроме того, актуальность проводимого исследования подтверждается данными, опубликованными на официальном сайте ВОЗ. Согласно 11 пересмотренному варианту Международной классификации болезней (МКБ-11), феномен выгорания отнесен к классу «факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения», который включает в себя причины обращения населения в учреждения здравоохранения, не классифицированные как заболевания или медицинские состояния. Основными его признаками, по мнению ВОЗ, являются ощущение мотивационного или физического истощения, нарастающее психическое дистанцирование от профессиональных обязанностей, чувство негативизма или цинизма к профессиональным обязанностям, снижение работоспособности.

Несмотря на то что изучением возникновения и течения синдрома профессионального выгорания у врачей исследователи занимаются уже продолжительное время, его проблематика остается по-прежнему важной, так как на сегодняшний день наблюдается постоянное повышение как физической, так и психоэмоциональной нагрузки на здоровье медицинского персонала отделений анестезиологии и реанимации [5].

Целью работы послужило определение наличия и степени профессионального выгорания медицинских работников отделения анестезиологии и реанимации, а также обнаружение основных его проявлений.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ). Активное участие в нем приняли 40 специали-



стов отделения анестезиологии и реанимации, среди них 20 врачей-реаниматологов и 20 представителей среднего медицинского персонала. Возраст респондентов варьировал от 21 года до 60 лет ( $38,0 \pm 8,7$  и  $27,0 \pm 6,4$  года соответственно). Продолжительность рабочей смены специалистов отделения составляет 24 ч, среднемесячные нагрузки находятся в пределах 6–7 смен в месяц. Группы сравнения в зависимости от пола обследуемых представлены 16 мужчинами и 24 женщинами. Для установления зависимости формирования выгорания от стажа медицинской деятельности испытуемые были разделены на три группы: с опытом работы от 0 до 5, от 5 до 10, 10 лет и более.

Первым этапом стало проведение анонимного анкетирования врачей-реаниматологов и среднего медицинского персонала отделения с применением опросника «Эмоциональное выгорание» В.В. Бойко, теста Ч. Спилбергера в модификации Ю.А. Ханина, а также методики Мюнстерберга [6].

Наличие и степень выраженности СПВ оценивали при помощи методики В.В. Бойко, которая позволяет диагностировать основные симптомы эмоционального выгорания и определить, к какой фазе развития они относятся [3]. Методика представляет собой опросник из 84 утверждений, формирующих 12 симптомов. Данные симптомы были разделены на три группы соответственно фазам развития эмоционального выгорания: 1-я фаза – «напряжение», 2-я фаза – «резистенция» и 3-я фаза – «истощение». Обработка результатов проводилась в соответствии с ключом, о степени развития синдрома профессионального выгорания судили исходя из наличия сформировавшихся фаз и количеству набранных по ним баллов.

Профессиональная деятельность врачей-реаниматологов непосредственно связана с оказанием неотложной помощи больным, находящимся в жизнеугрожающих ситуациях, предполагает постоянную эмоциональную насыщенность и большое количество факторов, вызывающих стресс. Повышенная психоэмоциональная нагрузка приводит к уменьшению адаптационных резервов организма. Именно поэтому показательным будет проведение теста Ч. Спилбергера в модификации Ю.А. Ханина, являющегося информативным способом оценки уровня как ситуативной, так и личностной тревожности [5, 7]. Ситуативная тревожность характеризует психологическое состояние человека в настоящий момент времени, которое проявляется напряжением, беспокойством, нервозностью и способна приводить к снижению концентрации внимания, а иногда даже нарушать

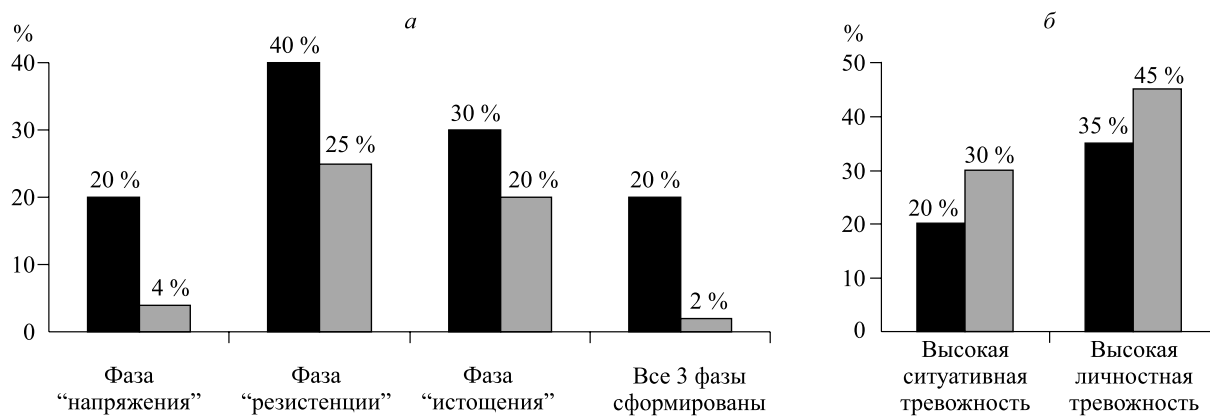
тонкую координацию. Личностная же тревожность проявляется склонностью воспринимать практически все ситуации как угрожающие. Для их оценки врачам-реаниматологам был предложен тест, состоящий из 40 высказываний, каждое из которых необходимо было оценить по 4-балльной шкале. Данная методика применялась с целью определения способности врачей реагировать на текущие и постоянно действующие раздражители окружающей среды.

В профессии медицинских работников, несомненно, важны такие качества, как точность, концентрация, безошибочное и незамедлительное принятие решений, касающихся лечения больного. Однако существует тенденция к снижению работоспособности медицинских работников в течение рабочего дня, поэтому с целью оценки объема, концентрации и устойчивости внимания до и после суточной смены у врачей-реаниматологов была применена методика Мюнстерберга [8]. При помощи нее также была проведена динамическая оценка формирования утомления, которое оказывает негативное влияние на качество и скорость выполняемых медицинских манипуляций.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обработка результатов, полученных при помощи методики «Эмоциональное выгорание» В.В. Бойко, показала, что наличие одной из фаз синдрома эмоционального выгорания характерно для 11 врачей, что составляет 55 % исследуемых первой группы. Следует отметить, что у 20 % врачей диагностируются все три фазы профессионального выгорания: «напряжение», «резистенция», «истощение». Также была проведена оценка выраженности каждого из симптомов, относящихся к разным фазам в зависимости от количества набранных баллов. Установлено, что в фазе «напряжения» у 40 % врачей отделения выражен симптом «переживания психотравмирующих обстоятельств». Интересно, что большинство из них – мужчины со стажем до 10 лет. Вторым по выраженности симптомом является «тревога и депрессия», который характерен для 30 % респондентов данной группы. Сформировавшиеся симптомы подтверждают факт негативного влияния на психоэмоциональное состояние медицинских работников, обусловленное по-



**Рис.** Результаты исследования врачей-реаниматологов (черные столбики) и среднего медицинского персонала (серые столбики) по методике В.В. Бойко (а) и Ч. Спилберга в модификации Ю.А. Ханина (б)

**Fig.** The results of a survey of doctors (black bars) and nurses (grey bars) using the V.V. Boyko method (a) and method of C.D. Spielberger in the modification Yu.A. Khanin (b)

вышенной ответственностью, большим количеством стрессовых ситуаций. Тем не менее среди опрошенных преимущественно диагностируется фаза «резистенции», которая сформировалась у 40 % реаниматологов. Доминирующими в данной фазе являются «неадекватное эмоциональное избирательное реагирование» (40 %) и «расширение сферы экономии эмоций» (45 %), что говорит о стремлении врача ограничить эмоциональную реакцию с целью снижения риска возникновения психологического дискомфорта в ходе контакта с пациентом. Полученные результаты свидетельствуют, что фаза «истощения» сформирована у 30 % обследуемых, основная часть которых представлена лицами со стажем от 0 до 5 или от 5 до 10 лет (рисунок, а). Такое распределение показывает, что, несмотря на небольшой опыт профессиональной деятельности, происходит постоянное снижение ресурсов нервной системы, обусловленное эмоциональной насыщенностью.

Методика В.В. Бойко также позволила установить основные причины эмоционального стресса на рабочем месте. Среди них врачи отделения выделяют следующие: отсутствие признательности со стороны пациентов, организационные недостатки на работе, разногласия с коллегами, постоянные физические и психические перегрузки на работе, обесценивание прикладываемых усилий.

Исходя из опросника, также можно выделить основные способы, к которым вынуждены прибегать специалисты для предотвращения эмоционального переутомления и истощения: ограничение общения с пациентами и их родственниками, сокращение времени общения с друзьями и семьей, руководство принципом «не трать нервы, береги здоровье». Анализ показателей позволяет прийти к выводу о том, что данный феномен ха-

рактерен для специалистов, чей возраст варьирует от 28 до 44 лет, а стаж профессиональной деятельности составляет до 10 лет. Кроме того, склонность к «выгоранию» у мужчин значительно выше, по сравнению с женщинами.

Применение теста Спилберга – Ханина позволило установить, что высокий уровень ситуативной и личностной тревожности обнаруживается у четырех специалистов, трое из которых являются представителями мужского пола, а стаж врачебной деятельности составляет от 0 до 5 и 10 и более лет. В целом ситуативная тревожность реаниматологов соответствует средней степени и свидетельствует о постоянном эмоциональном напряжении врачей в течение рабочей смены (таблица). Однако следует уточнить, что у некоторых специалистов наблюдается повышенный уровень ситуативной тревожности, указывающий на беспокойство, напряжение и нервозность, испытываемые во время текущей врачебной деятельности. Увеличение же личностной тревожности отдельных реаниматологов подтверждает склонность воспринимать большинство возникающих ситуаций как угрожающие.

На заключительном этапе была проведена динамическая оценка показателей избирательности и концентрации внимания с использованием методики Мюнстерберга. До и после рабочей смены реаниматологам был предложен буквенный текст, в котором необходимо за 2 минуты определить количество слов. Результаты выявили, что ухудшение параметров наблюдается у 60 % врачей, различие средних показателей статистически значимо (см. таблицу). Применение методики дает возможность оценить способность реаниматологов безошибочно и незамедлительно принимать решения, касающиеся лечения больного.

**Таблица.** Результаты исследования по тесту Ч. Спилбергера в модификации Ю.А. Ханина и по методике Мюнстерберга

**Table.** The results of a research of doctors and nurses using the test by C.D. Spielberger in the modification Yu.A. Khanin and Munsterberg test

	Врачи-реаниматологи	Средний медицинский персонал
Тест Ч. Спилбергера в модификации Ю.А. Ханина, баллы:		
ситуативная тревожность	38,6 ± 8,9	41,8 ± 6,9
личностная тревожность	42,2 ± 10,1	42,3 ± 8,7
Методика Мюнстерберга, количество выделенных слов:		
до смены	20,5 ± 2,4	21,3 ± 2,7
после смены	17,0 ± 4,6*	19,4 ± 4,2*

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя до смены статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Результаты анкетирования среднего медицинского персонала отделения анестезиологии и реанимации по методике В.В. Бойко показали, что эмоциональное выгорание характерно для 35 % респондентов, основную часть которых составили женщины. Наличие всех трех фаз наблюдается только у одного специалиста, что говорит о высокой стрессоустойчивости и эмоциональной стабильности специалистов. Фаза «напряжения» оказалась сформирована у 10 % участников, доминирующим стал симптом «переживания психотравмирующих обстоятельств». У остальных же 25 и 20 % сформировались фазы «резистенции» и «истощения» соответственно. Во второй фазе СПВ выражены симптомы «расширения сферы экономии эмоций» и «редукции профессиональных обязанностей», а для фазы «истощения» характерны такие психологические проявления, как «эмоциональная отстраненность», «деперсонализация», «психосоматические и психовегетативные нарушения». Отличительной чертой результатов среднего медицинского персонала является наличие фаз СПВ, находящихся в стадии формирования. Так, у 30 % опрошенных происходит формирование сразу двух фаз: «резистенции» и «истощения», а у 35 % начинает складываться фаза «напряжения». Большинство респондентов отметили, что неохотно рассказывают домашним о своей работе, их карьера сложилась неудачно, из-за нехватки времени, усталости или напряжения часто уделяют меньше внимания пациенту, эмоционально страдают по причине возникновение тревожных ожиданий, связанных с работой.

Разделение специалистов на две подгруппы в зависимости от стажа (с опытом работы от 0 до 10 лет, а также более 10 лет) позволило выявить прямую зависимость между формированием профессионального выгорания и стажем работы на отделении, так как СПВ был обнаружен у испы-

туемых с опытом от 2 до 10 лет. Оценка ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина свидетельствует о средней степени беспокойства у среднего медицинского персонала (см. таблицу), однако у 30 % специалистов показатели ситуативной тревожности превышают норму, а у 45 % – значения личностной тревожности. Наиболее часто от негативного влияния стресса страдают представители женского пола со стажем профессиональной деятельности от 0 до 10 лет (рис. 1, б). Полученные данные позволяют сделать вывод, что психоэмоциональные перегрузки приводят к снижению адаптационных способностей и оказывают влияние на соматическую составляющую здоровья персонала. Ухудшение показателей внимания по окончании рабочего дня было определено у 40 % исследуемых ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу), основную часть которых составили женщины в возрасте от 21 года до 40 лет, что свидетельствует о высокой устойчивости внимания, несмотря на суточный график работы.

Анализ полученных результатов показал, что у 35 % врачей клиники СпбГПМУ наличие синдрома профессионального выгорания сопутствует высокий уровень личностной тревожности и низкие показатели избирательности и концентрации внимания. В 15 % случаев у реаниматологов с СПВ обнаруживается высокая ситуативная тревожность. У 20 % медицинских сестер профессиональное выгорание приводит к снижению объема внимания, а у 5 и 10 % выявлено формирование фаз СПВ с повышением уровня ситуативной или личностной тревожности соответственно.

## Обсуждение

Изучение влияния стресса на формирование синдрома профессионального выгорания показало, что чрезмерная эмоциональная нагрузка на

рабочем месте в большинстве случаев способствует формированию фаз «резистенции» и «истощения». Их основными проявлениями служат инициация попыток оградить себя от неприятных переживаний, снижение эмоционального тонуса и оскудение психических ресурсов личности. При этом существует прямая линейная зависимость развития выгорания от возраста исследуемых [1].

В ходе изучения уровня тревожности медицинских работников, проводимых Г.И. Чуваковым и О.А. Чуваковой, установлено, что для 67 % медицинских сестер областного онкологического диспансера характерна низкая реактивная тревожность, высокие показатели наблюдались лишь в 7 % случаев. Проведенное нами исследование подтверждает, что специалисты отделения анестезиологии и реанимации чаще других подвергаются воздействию повышенной эмоциональной нагрузки, обусловленной трудными клиническими случаями, требующими незамедлительной реакции [7].

Результаты тестирования при определении качества концентрации внимания у испытуемых до и после суточной смены указывают на неудовлетворительные показатели, снижающиеся у 60 % врачей и 40 % медицинских сестер. Одним из способов профилактики их ухудшения являются регулярные занятия физической культурой, которые минимизируют негативные влияния и позволяют сохранить приемлемый уровень избирательности и объема внимания [9].

## Выводы

1. Врачи-реаниматологи и средний медицинский персонал подвержены влиянию факторов стресса на рабочем месте, которые приводят к формированию фаз синдрома профессионального выгорания у 55 и 35 % специалистов соответственно.

2. Развитию синдрома профессионального выгорания в большей мере подвержены врачи-реаниматологи, чем представители среднего медицинского персонала. В обеих группах респондентов наблюдается прямая зависимость между показателями стажа профессиональной деятельности и выраженностью СПВ.

3. Профессиональное выгорание врачей проявляется в развитии следующих симптомов: «неадекватное эмоциональное избирательное реагирование», «расширение сферы экономии эмоций». Для среднего медицинского персонала наиболее характерны «эмоциональная отстраненность», «деперсонализация», «психосоматические и психовегетативные нарушения».

4. Наличие синдрома профессионального выгорания приводит к повышению тревожности специалистов по шкале Спилбергера, а также оказывает негативное влияние на показатели внимания (ухудшение избирательности и концентрации внимания после смены у 60 % врачей и 40 % среднего медицинского персонала).

Таким образом, полученные данные позволяют прийти к выводу о том, что избыточная эмоциональная вовлеченность, постоянная физическая и психологическая нагрузка в процессе работы, необходимость принятия незамедлительных решений и многие другие факторы, с которыми ежедневно сталкиваются специалисты отделения анестезиологии и реанимации, оказывают неблагоприятное влияние на их здоровье. Результаты исследования подтверждают необходимость разработки мер профилактики профессионального выгорания медицинских работников.

## Список литературы / References

1. Медведева Т.А. Негативные последствия высокой вовлеченности работников: профессиональный стресс и эмоциональное выгорание. *Охрана и экон. труда*. 2017; (3): 4–11.

Medvedeva T.A. Negative consequences of high employee engagement: professional stress and burnout. *Okhrana i ekonomika truda = Labor protection and economics*. 2017; (3): 4–11. [In Russian].

2. Васковская Д.С., Марченко А.Ю., Герасимова Ю.Ю. Исследование выраженности синдрома профессионального выгорания у анестезиологов – реаниматологов больниц города Челябинска. *Вестн. СМУС74*. 2017; 3 (2): 29–32.

Vaskovskaja D.S., Marchenko A.Ju., Gerasimova Ju.Ju. The study of severity of syndrome of professional burnout of anaesthetists – resuscitators from hospitals in the city of Chelyabinsk. *Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Cheljabinskoy oblasti = Bulletin of the Council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2017; 3 (2): 29–32. [in Russian].

3. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и других. М.: Филинь, 1996. 472 с.

Bojko V.V. Energy of emotions in communication: a look at yourself and others. Moscow: Filin, 1996. 472 p. [In Russian].

4. Балахонов А.В., Белов В.Г., Пятибрат Е.Д., Пятибрат А.О. Эмоциональное выгорание у медицинских работников как предпосылка астенизации и психосоматической патологии. *Вестн. СПбГУ*. 2009; 11 (3): 57–71.

Balahonov A.V., Belov V.G., Pjatibrat E.D., Pyatibrat A.O. Emotional burnout in medical staff as a prerequisite for asthenization and psychosomatic pa-

thology. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Bulletin of Saint Petersburg University*. 2009; 11 (3): 57–71. [In Russian].

5. Жукова Е.В., Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Гигиенические особенности профессиональной деятельности отдельных групп медицинских работников. Иркутск: ИГМУ, 2017. 32 с.

Zhukova E.V., Kurenkova G.V., Lemeshevskaja E.P. Hygienic features of professional activity of certain groups of medical workers. Irkutsk, 2017. 32 p. [In Russian].

6. Райгорский Д.Я. Практическая психопедагогика. Методики и тесты. Самара: Бахрах-М, 1998. 672 с.

Rajgorskij D.Ja. Practical psychology and pedagogics. Methods and tests. Samara: Bakhrakh-M, 1998. 672 p. [In Russian].

7. Чуваков Г.И., Чувакова О.А., Ермошина И.А. Особенности личности медицинских сестер с эмоциональным и профессиональным выгоранием, работающих с онкологическими пациентами. *Науч. форум. Сибирь*. 2016; 2 (1): 33–34.

Chuvakov G.I., Chuvakova O.A., Ermoshina I.A. Personality features of nurses with emotional and professional burnout working with cancer patients. *Nauchnyy forum. Sibir = Scientific Forum. Siberia*. 2016; 2 (1): 33–34. [In Russian].

8. Дементий Л.И., Лейффрид Н.В. Психологический практикум «Внимание». Омск: ОмГУ, 2003. 64 с.

Dementij L.I., Lejfrid N.V. The psychological workshop «Attention». Omsk, 2003. 64 p. [In Russian].

9. Струк Ю.В., Шамаев Е.М., Якушева О.А., Волков В.К. Эмоциональное выгорание у врачей анестезиологов-реаниматологов. Физическая культура, спорт и здоровье в современном обществе: сб. тр. конф., Воронеж, 20–21 октября 2016 г. Воронеж: Научная книга, 2016. 374–378.

Struk Ju.V., Shamaev E.M., Jakusheva O.A., Volkov V.K. Emotional burnout among anesthesiologists and resuscitators. Physical culture, sport and health in modern society: proc.conf., Voronezh, October 20–21, 2016. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2016. 374–378. [In Russian].

#### **Сведения об авторах:**

**Виктор Геннадьевич Пузырев**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0185-3545, e-mail: vgpuzyrev@mail.ru  
**Валерия Вячеславовна Бондаренко**, ORCID: 0000-0003-2787-4958, e-mail: bondarenkovaleriya@list.ru  
**Алла Олеговна Карчевская**, ORCID: 0000-0003-4361-3977, e-mail: allakarchevskaya@yandex.ru  
**Виктория Валерьевна Данилова**, ORCID: 0000-0003-1631-4218, e-mail: wika-77@bk.ru  
**Юлия Николаевна Капырина**, ORCID: 0000-0002-1018-5200, e-mail: knv1970mk@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Victor G. Puzyrev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0185-3545, e-mail: vgpuzyrev@mail.ru  
**Valeria V. Bondarenko**, ORCID: 0000-0003-2787-4958, e-mail: bondarenkovaleriya@list.ru  
**Alla O. Karchevskaya**, ORCID: 0000-0003-4361-3977, e-mail: allakarchevskaya@yandex.ru  
**Victoria V. Danilova**, ORCID: 0000-0003-1631-4218, e-mail: wika-77@bk.ru  
**Julia N. Kapryina**, ORCID: 0000-0002-1018-5200, e-mail: knv1970mk@yandex.ru

*Поступила в редакцию 27.04.2020*

*После доработки 09.07.2020*

*Принята к публикации 24.07.2020*

*Received 27.04.2020*

*Revision received 09.07.2020*

*Accepted 24.07.2020*

## Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастродуоденальных эрозий и язв и их ассоциация у школьников Сибири с семейной предрасположенностью к язвенной болезни

Т.В. Поливанова<sup>1,2</sup>, Э.В. Каспаров<sup>1</sup>, В.А. Вшивков<sup>1</sup>, О.В. Перетятыко<sup>1</sup>, Т.Н. Ахметшин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г*

<sup>2</sup> *Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Минздрава России  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

### Резюме

Цель исследования – изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), гастродуоденальных эрозий и язв и их ассоциацию у школьников Сибири с семейной отягощенностью по язвенной болезни. **Материал и методы.** Обследованы школьники в возрасте 7–17 лет, проживающие в идентичных по социально-экономическому уровню населенных пунктах трех регионов Сибири (Республика Тыва, Эвенкия и Бурятия). Поперечным методом с помощью стандартизованных анкет проведен сбор данных о наличии гастроэнтерологических жалоб и сведений о заболевании язвенной болезнью родственников в первом и втором поколении у 1535 школьников в Тыве, 790 в Бурятии и 1369 в Эвенкии. Диагностика ГЭРБ базировалась на наличии жалоб на изжогу, в соответствии с международным консенсусом в педиатрической популяции. В каждом регионе школьникам с гастроэнтерологическими жалобами случайным методом проведена гастроскопия (283 детям в Тыве, 110 в Бурятии, 205 в Эвенкии). **Результаты.** У школьников Сибири с анамнестическими данными о наличии язвенной болезни у родственников ГЭРБ встречается чаще, чем у детей без отягощенного анамнеза (9,9 и 5,9 % соответственно,  $p = 0,0025$ ). Наиболее неблагоприятная ситуация прослеживалась в популяции школьников Республики Тыва (соответственно в 10,6 и 9,3 % случаев,  $p = 0,5389$ ). Не наблюдалось значимого увеличения частоты гастродуоденальных эрозий и язв у детей с неблагоприятным семейным анамнезом по язвенной болезни (12,6 и 10,4 % соответственно,  $p = 0,5263$ ), в том числе в Тыве, где они чаще определялись. Ассоциативная связь ГЭРБ и эрозивного и язвенного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у школьников с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни была неоднозначной и имела популяционные (региональные) особенности. **Заключение.** У школьников Сибири с семейной предрасположенностью к язвенной болезни имеются определенные региональные особенности в ассоциации гастродуоденальных эрозий и язв с ГЭРБ.

**Ключевые слова:** распространенность, дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивно-язвенные поражения, наследственная предрасположенность, язвенная болезнь, Сибирь.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Вшивков В.А., e-mail: vitali1983@mail.ru

**Для цитирования:** Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А., Перетятыко О.В., Ахметшин Т.Н. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастродуоденальных эрозий и язв и их ассоциация у школьников Сибири с семейной предрасположенностью к язвенной болезни. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 113–121. doi: 10.15372/SSMJ20200514

## Prevalence of gastroesophageal reflux disease, gastroduodenal erosions and ulcers and their association with the family predisposition to peptic ulcer disease in Siberian schoolchildren

T.V. Polivanova<sup>1,2</sup>, E.V. Kasparov<sup>1</sup>, V.A. Vshivkov<sup>1</sup>, O.V. Peretyatko<sup>1</sup>, T.N. Akhmetshin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznik str., 3G

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky of Minzdrav of Russia 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznik str., 1

### Abstract

**The aim** is to study the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD), gastroduodenal erosions and ulcers and their association with a family predisposition for ulcer disease in Siberian schoolchildren. **Material and methods.** We have examined schoolchildren aged 7–17 years in three regions of Siberia (Republic of Tyva, Evenkia and Buryatia) in localities identical to their socio-economic level. Data collected using a cross-sectional method using standardized questionnaires on the presence of gastroenterological complaints and information about ulcer disease of relatives in the 1st and 2nd generations in 1535 schoolchildren in Tuva, 790 in Buryatia and 1369 in Evenkia. Diagnosis of GERD was based on the presence of complaints of heartburn, in accordance with international consensus in the pediatric population. We performed gastroscopy randomly method in each region at schoolchildren with gastrointestinal complaints (283 children in Tyva, 110 in Buryatia, 205 in Evenkia). **Results.** There was an increase in the GERD frequency among Siberian children with anamnesis data on the presence of peptic ulcer in relatives (9.9 and 5.9 %, respectively,  $p = 0.0025$ ). The most unfavorable situation has been observed in the population of schoolchildren of the Republic of Tuva (10.6 % with a burdened history and 9.3 % without it,  $p = 0.5389$ ). We have not revealed the significant increase of gastroduodenal erosions and ulcers in children with a poor family history of peptic ulcer disease (12.6 and 10.4 %, respectively,  $p = 0.5263$ ), including Tuva schoolchildren where they were more often detected. The GERD association with erosive ulcerative process in the mucous membrane of the stomach and duodenum was ambiguous and had population (regional) features in schoolchildren with a burdened family history of peptic ulcer disease. **Conclusion.** Siberian schoolchildren with a family predisposition to peptic ulcer disease have certain regional features in the association of gastroduodenal erosions and ulcers with GERD.

**Key words:** prevalence, children, GERD, erosive and ulcerative lesions, hereditary predisposition, peptic ulcer disease, Siberia.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Vshivkov V.A., e-mail: vitali1983@mail.ru, tel: 89232800698

**Citation:** Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A., Peretyatko O.V., Akhmetshin T.N. Prevalence of gastroesophageal reflux disease, gastroduodenal erosions and ulcers and their association with the family predisposition to peptic ulcer disease in Siberian schoolchildren. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 113–121. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200514

### Введение

Хронические заболевания желудка в большинстве своем относятся к разряду мультифакториальных и занимают лидирующее место в структуре патологии органов пищеварения у детей и подростков [1–3]. Наиболее неблагоприятным возрастным этапом у детей, характеризующимся увеличением частоты встречаемости патологических процессов в желудочно-кишечном тракте, в том числе тяжелых, является пери-

од обучения в школе [4]. Вопросы формирования эрозий и язв в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей и подростков остаются в зоне повышенного научного и практического интереса в плане особенностей клинического течения данных заболеваний в эти возрастные периоды. Актуальность последнего усиливают научные сообщения о росте у детей и подростков осложнений течения язвенной болезни (ЯБ), в первую очередь кровотечений [5].

Отметим, что в последние годы усилилось внимание и к патологии пищевода у детей и подростков. Это обусловлено ростом распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди данного контингента населения и, что особо негативно, ее эрозивных форм [6, 7]. Такое неблагоприятное формирует негативные перспективы для взрослых, у значительной части которых истоки заболеваний органов пищеварения находятся в детстве, и в определенной мере может являться объяснением роста заболеваемости раком пищевода. При этом как эрозии и язвы гастродуоденальной зоны, так и заболевания пищевода относятся к разряду кислотозависимых [8, 9]. Но вопросы взаимосвязи этих патологических процессов в условиях влияния какого-либо негативного фактора до конца не изучены.

Среди факторов с выраженным негативным влиянием на их формирование большое внимание уделяется семейной предрасположенности [10], особенно к ЯБ, базирующейся на генетических морфофункциональных особенностях желудка (повышение образования пепсиногена-1, увеличение массы обкладочных клеток и их гиперчувствительности к гастрину, врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи и ряд других) [11], что в конечном итоге сопряжено с особо высокими показателями кислотной продукции у лиц с неблагоприятным семейного анамнеза по ЯБ и создает предпосылки к снижению устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [12]. При этом, проживая в различных климатогеографических зонах, жители земного шара испытывают влияние разных экологических факторов с негативным влиянием на здоровье человека, что находит отражение в распространенности и структуре ЯБ [13]. В Сибири в структуре патологии желудка и пищевода отмечаются региональные, этнические и возрастные особенности [14–16]. Учитывая неблагоприятие по данным заболеваниям в ряде регионов, интересны сведения о роли семейной предрасположенности к ЯБ, в том числе в детском возрасте, т.е. на начальном этапе формирования патологии у большинства взрослых.

Цель исследования – изучить распространенность ГЭРБ, гастродуоденальных эрозий и язв и их ассоциацию у школьников Сибири с семейной предрасположенностью по ЯБ.

## Материал и методы

Поперечным методом собраны сведения о наличии гастроэнтерологических жалоб и анамнеза о заболеваниях желудочно-кишечного тракта среди родственников первой и второй степени

родства с помощью стандартизированных анкет у школьников различных регионов Сибири в возрасте от 7 до 17 лет. Всего обследовано 3694 школьника: в Республике Тыва 1535 (7–11 лет – 855 человек; 12–17 лет – 680 человек), в Бурятии 790 (7–11 лет – 333 человек; 12–17 лет – 457 человек), в Эвенкии 1396 человек (7–11 лет – 633 человек; 12–17 лет – 736 человек). Исследование проводилось экспедиционным способом в идентичных по социально-экономическому уровню населенных пунктах. Обследование осуществлялось только при наличии письменной формы информированного согласия на участие в эксперименте, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Согласие школьники старше 15 лет подписывали самостоятельно, за детей и подростков младшего возраста его подписывали родители.

Затем в каждом регионе из числа школьников с клиническими проявлениями диспепсии и изжоги методом случайного отбора были сформированы идентичные по половозрастному составу группы детей и подростков, которым проведена эзофагогастродуоденоскопия. Всего инструментальное исследование выполнено: в Тыве – 283 (7–11 лет – 86 человек; 12–17 лет – 197 человек), в Бурятии – 110 (7–11 лет – 30 человек; 12–17 лет – 80 человек), в Эвенкии – 205 школьникам (7–11 лет – 71 человек; 12–17 лет – 134 человека). Критерии включения в исследование с использованием гастроскопии: возраст 7–17 лет, отсутствие острых воспалительных заболеваний, отсутствие хронических заболеваний других органов и систем организма в стадии обострения, отсутствие функциональной недостаточности органов и систем организма, наличие клинических проявлений диспепсии и изжоги, отсутствие приема медикаментозных препаратов.

Диагноз ГЭРБ выставлялся в соответствии с детским консенсусом по патологии [17]. В качестве критерия ГЭРБ выступала еженедельная изжога, под которой понималось наличие чувства жжения в ретростеральной области. С учетом данных гастроскопии выделяли два клинических варианта заболевания: не эрозивная, базирующаяся на наличии еженедельной изжоги при отсутствии эрозий и язв слизистой оболочки пищевода, и эрозивная форма, диагностируемая при наличии эрозивного эзофагита.

Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса при наличии признака в группе менее 10, а менее 5 – с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  [18].



## Результаты и их обсуждение

При изучении распространенности ГЭРБ у школьников Сибирского региона отмечено увеличение частоты встречаемости патологии у детей, родственники которых в первом и втором поколении имели ЯБ ( $p = 0,0025$ ) (табл. 1). Статистически значимым оно было лишь в Эвенкии, тогда как в Тыве и Бурятии имелась лишь тенденция; при этом в Тыве различия в частоте ГЭРБ у школьников с отягощенным семейным анамнезом и без такового были минимальными. Обращали на себя внимание существенные различия показателей частоты ГЭРБ у детей различных регионов, не имеющих наследственной предрасположенности к ЯБ. Наиболее неблагоприятная ситуация отмечена в популяции школьников Республики Тыва, у которых распространенность ГЭРБ была и более чем в два раза выше, чем среди детей Бурятии ( $p = 0,001$ ) и Эвенкии ( $p = 0,0001$ ) (см. табл. 1). Создается впечатление, что территорию Тывы отличает наличие фактора или факторов с крайне негативным влиянием в формировании патологии, что создает более неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью ГЭРБ в регионе. Это могут быть и микроэлементозы, и влияние высокогорья; для объяснения сложившейся ситуации необходимы дальнейшие исследования.

При эндоскопическом обследовании школьников прослеживались региональные закономерности распространенности ГЭРБ, аналогичные полученным в результате анкетирования

**Таблица 1.** Распространенность ГЭРБ у школьников с семейной предрасположенностью к ЯБ

**Table 1.** Prevalence of gastroesophageal reflux disease in schoolchildren with a family predisposition to peptic ulcer disease

Регион	Отягощенный семейный анамнез по ЯБ	Всего	ГЭРБ	
			<i>n</i>	%
Тыва	1. Есть	216	23	10,6
	2. Нет	1319	123	9,3
Бурятия	3. Есть	63	4	6,3
	4. Нет	727	28	3,9
Эвенкия	5. Есть	116	12	10,3
	6. Нет	1253	45	3,6
Все регионы	7. Есть	395	39	9,9
	8. Нет	3299	196	5,9
<i>p</i>			$p_{2-4} = 0,0001$	
			$p_{2-6} = 0,0001$	
			$p_{5-6} = 0,0005$	
			$p_{7-8} = 0,0025$	

(табл. 2). В Тыве отмечены наиболее высокие показатели как неэрозивной, так и, что особенно негативно, эрозивной формы ГЭРБ. При этом семейная предрасположенность по ЯБ является весомым фактором с негативным влиянием на распространенность неэрозивной ГЭРБ среди школьников ( $p < 0,0593$ ). Данная закономерность в виде тенденции отмечена у школьников Сибири всех регионов, с наименьшей выраженностью в Республике Тыва. Эрозивная форма ГЭРБ не имеет широкого распространения в детских популяциях и представлена единичными случаями, что не позволяет в настоящем исследовании оценить наличие каких-либо региональных закономерностей в ее частоте.

Обнаружены также региональные различия в частоте у школьников эрозий и язв в слизистой оболочке желудка и ДПК (табл. 3). При этом не отмечено значимого увеличения данных изменений в слизистой оболочке желудка среди детей с неблагоприятным семейным анамнезом по ЯБ. Неожиданно, что в Тыве в отсутствие отягощенного семейного анамнеза по ЯБ, эрозии и язвы в слизистой гастродуоденальной зоны у школьников определялись чаще, чем в Бурятии ( $p = 0,0183$ ) и Эвенкии ( $p = 0,0012$ ). По нашему мнению, это указывает на наличие в Тыве более мощных факторов внешней среды по силе своего негативного влияния на желудочно-кишечный тракт. В структуре эрозивных и язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны у школьников всех территорий преобладали эрозивные формы. Их ассоциация с наследственной предрасположенностью к ЯБ не установлена. В то же время при отягощенном семейном анамнезе по ЯБ имелась незначимая тенденция к увеличению частоты встречаемости ЯБ и у детей.

ГЭРБ, эрозивные и язвенные заболевания желудка и ДПК, с одной стороны, являются кислотозависимыми состояниями, т.е. имеют единое основное патогенетическое звено в формировании. С другой стороны, есть научные данные о склонности к увеличению кислотной продукции в желудке у лиц с ЯБ, в том числе с наследственной предрасположенностью по данному заболеванию [19]. В связи с этим возникает естественный вопрос о возможной ассоциативной связи ГЭРБ с ЯБ, эрозивным гастритом и дуоденитом у школьников и о роли отягощенного семейного анамнеза по ЯБ. Анализ результатов исследования в данном направлении показал, что у школьников с отягощенным семейным анамнезом по ЯБ значимого повышения ассоциации ГЭРБ с ЯБ, эрозивным гастритом и дуоденитом не отмечено (табл. 4), хотя и имелись наиболее высокие показатели их ассоциативной связи у школьников

**Таблица 2.** Распространенность вариантов ГЭРБ у эндоскопически обследованных школьников с семейной предрасположенностью к ЯБ

**Table 2.** Prevalence of variants to gastroesophageal reflux disease at endoscopically examined schoolchildren with a family predisposition to peptic ulcer disease

Регион	Отягощенный семейный анамнез по ЯБ	Всего	Эрозивная ГЭРБ		Не эрозивная ГЭРБ	
			n	%	n	%
Тыва	1. Есть	57	1	1,8	12	21,1
	2. Нет	226	2	0,9	47	20,8
Бурятия	3. Есть	14	0	0	2	14,3
	4. Нет	96	0	0	7	7,3
Эвенкия	5. Есть	16	0	0	3	18,8
	6. Нет	189	1	0,5	8	4,2
Все регионы	7. Есть	87	1	1,1	17	19,5
	8. Нет	511	3	0,6	62	12,1
<i>p</i>					$p_{2-4} = 0,003$ $p_{2-6} = 0,0001$ $p_{5-6} = 0,0133$ $p_{7-8} = 0,0593$	

**Таблица 3.** Частота эрозий и язв слизистой оболочке желудка и ДПК у школьников

**Table 3.** Frequency of erosions, ulcers of the gastric and duodenal mucosa in schoolchildren

Регион	Отягощенный семейный анамнез по ЯБ (n)	Эрозии и язвы		Эрозивный гастрит		Эрозивный дуоденит		ЯБ желудка		ЯБ ДПК	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Тыва	1. Есть (57)	8	14,0	2	3,5	4	7,0	2	3,5	2	3,5
	2. Нет (226)	36	15,9	23	10,2	13	5,8	2	0,9	6	2,7
Бурятия	3. Есть (14)	2	14,3	1	7,1	0	0	0	0	1	7,1
	4. Нет (96)	6	6,3	5	5,2	1	1,0	0	0	1	1,0
Эвенкия	5. Есть (16)	1	6,3	1	6,3	0	0	0	0	0	0
	6. Нет (189)	11	5,8	7	3,7	6	3,2	0	0	2	1,1
Все регионы	7. Есть (87)	11	12,6	4	4,6	4	4,6	2	2,3	3	3,4
	8. Нет (511)	53	10,4	35	6,8	20	3,9	2	0,4	9	1,8
<i>p</i>		$p_{2-4} = 0,0183$ $p_{2-6} = 0,0012$		$p_{2-6} = 0,0112$							

всех регионов. Интересно, что у обследованных, не имеющих эрозий и язв в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, при наличии семейной предрасположенности по ЯБ частота встречаемости ГЭРБ была выше, чем в ее отсутствие ( $p < 0,0001$ ). Различие сформировано из общей тенденции у школьников всех трех территорий (в Бурятии различия были значимыми). Обращают на себя внимание результаты о том, что у детей без отягощенного семейного анамнеза по ЯБ ассоциативная связь между эрозивным, язвенным процессами и ГЭРБ была более очевидной (см. табл. 4). В большей мере она была сформирована данными, полученными в Тыве, при этом также имелись территориальные отличия в ее выраженности.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у детей ассоциативная связь между ГЭРБ и ЯБ, эрозивным гастритом, эрозивным дуоденитом не столь отчетливая, как у взрослых [20, 21]. Частично этот факт можно объяснить более низким уровнем кислотообразования у детей на фоне продолжающегося его становления [22]. При этом на ассоциативную связь данных патологических процессов влияет наличие у школьников семейной предрасположенности к ЯБ, а выраженность ее негативно-влияния имеет региональные особенности. Интересно, что у школьников без отягощенного семейного анамнеза по ЯБ наблюдались более существенные региональные различия в частоте ГЭРБ и эрозивных заболеваний гастродуоденаль-

Таблица 4. Ассоциация эрозий, язв слизистой оболочки желудка и ДПК с ГЭРБ у школьников

Table 4. Association of erosions, ulcers of the gastric and duodenal mucosa with gastroesophageal reflux disease in schoolchildren

Регион	Отягощенный семейный анамнез по ЯБ	Эрозии и язвы	Всего	ГЭРБ	
				n	%
Тыва	Есть	1. Есть	23	8	34,8
		2. Нет	139	31	22,3
	Нет	3. Есть	21	8	38,1
		4. Нет	100	15	15,0
Бурятия	Есть	5. Есть	6	1	16,7
		6. Нет	47	7	14,9
	Нет	7. Есть	2	0	0
		8. Нет	55	1	1,8
Эвенкия	Есть	9. Есть	4	1	25,0
		10. Нет	36	4	11,1
	Нет	11. Есть	8	0	0
		12. Нет	157	7	4,5
Все регионы	Есть	13. Есть	33	10	30,3
		14. Нет	222	42	18,9
	Нет	15. Есть	31	8	25,8
		16. Нет	312	23	7,4
<i>p</i>				$p_{3-4} = 0,0142$	
				$p_{6-8} = 0,0144$	
				$p_{14-16} = 0,0001$	
				$p_{15-16} = 0,0006$	
				$p_{3-11} = 0,0402$	
				$p_{4-8} = 0,0098$	
				$p_{4-12} = 0,0032$	

ной зоны, ЯБ и их ассоциации, что мы расценили как следствие различного уровня негативного влияния факторов внешней среды в регионах. Что касается возможного влияния инфекции *Helicobacter pylori*, которой отводится доминирующая роль в формировании эрозивных и язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, то проведенные нами исследования не дают оснований рассматривать различия в их распространенности следствием варьирования уровня инфицирования. При обследовании школьников Сибири с эрозивными и язвенными заболеваниями не установлено значимого увеличения уровня их инфицирования *H. pylori* [23, 24]. Аналогичные данные представлены и другими исследователями, которые отмечали инфицирование детей и подростков с эрозивными заболеваниями и ЯБ лишь в половине случаев [25, 26]. Доказанную ассоциацию ЯБ с инфицированием *H. pylori* у взрослых мы объясняем снижением ощелачивающей функции желудка вследствие формирования атрофического процесса антрального отдела желудка при бактериальной инвазии. На это необ-

ходим определенный период времени, тогда как у детей атрофические изменения в слизистой оболочке желудка редки [27, 28].

В качестве не менее важного фактора в формировании эрозивных заболеваний гастродуоденальной зоны и ЯБ в детском возрасте выступает адекватность обеспеченности растущего организма ребенка белком, что отражается на состоянии слизистого барьера и процессах физиологической регенерации слизистой оболочки желудка. Показано, что в условиях крайне низкого потребления белка, в первую очередь животного происхождения, у детей наблюдался рост числа эрозивных заболеваний гастродуоденальной зоны и ЯБ [23, 24]. Теоретически адекватность обеспеченности белком организма важна и для синтеза сократительных белков, обеспечивающих моторную функцию желудочно-кишечного тракта, что может быть патогенетическим звеном формирования ГЭРБ. Несомненно, эта позиция требует научной доказательной базы. При этом региональные различия как в распространенности эрозивных заболеваний гастродуоденальной

зоны, ЯБ и ГЭРБ, так и в их ассоциации могут быть обусловлены и социально-экономическим уровнем жизни жителей территории, что, в первую очередь, отражается на таких параметрах в питании, как обеспеченность белковой пищей [24].

Известно, что наличие семейной предрасположенности к патологии делает организм более уязвимым к влиянию негативных факторов внешней среды. Отсутствие же значимого в нашем исследовании увеличения ассоциации эрозий и язв гастродуоденальной зоны и ГЭРБ у детей с известным диагнозом ЯБ у родственников мы связываем с улучшением культуры сохранения здоровья в таких семьях, в том числе и питания. Очевидно, в определенные периоды роль фактора с доминирующим влиянием на формирование патологического процесса принадлежит семейной предрасположенности, в других же резко возрастает роль внешней среды, что в конечном итоге сопряжено с увеличением риска развития заболеваний и росту распространенности и их ассоциации, в том числе в конкретном регионе. По сути это усиливает аргументы в пользу позиции о доминирующем влиянии региональных экологических и социальных условий региона на формирование рассматриваемых заболеваний, в том числе и их ассоциацию.

## Выводы

1. У школьников Тывы, Бурятии и Эвенкии имеются региональные особенности в распространенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и ГЭРБ, а также в их ассоциации.

2. В Республике Тыва у школьников установлена наиболее высокая частота встречаемости эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны и ГЭРБ.

3. Наличие семейной предрасположенности по ЯБ у школьников формирует региональные особенности в ассоциации эрозивных и язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны с ГЭРБ.

## Список литературы / References

1. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей. *Вестн. нов. мед. технологий*. 2016; (1): 229–234. doi: 10.12737/18573  
Vorobiyova A.V. The peculiarities of chronic gastritis in children (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2016; (1): 229–234. [In Russian]. doi: 10.12737/18573

2. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В., Юдина Т.М. Проблемы и перспективы современной детской гастроэнтерологии. *Педиатрия*. 2016; (6): 10–18.

Zaprudnov A.M., Grigor'ev K.I., Kharitonova L.A., Bogomaz L.V., Yudina T.M. Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology. *Pediatriya = Pediatrics*. 2016; (6): 10–18. [In Russian].

3. Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Денисова С.Н. Распространенность заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего и дошкольного возраста. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; (1): 55–58.

Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Denisova S.N. Prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in infants and preschool children. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012; (1): 55–58. [In Russian].

4. Бораева Т.Т., Цветкова Л.Н. Распространенность и факторы риска формирования воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей в Республике Северная Осетия-Алания. *Педиатрия*. 2010; 89 (3): 140–143.

Borayeva T.T., Tsvetkova L.N. Prevalence and risk factors for the formation of inflammatory diseases of the upper digestive tract in children in the Republic of North Ossetia-Alania. *Pediatriya = Pediatrics*. 2010; 89 (3): 140–143. [In Russian].

5. Reveiz L., Guerrero-Lozano R., Camacho A., Yara L., Mosquera P.A. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (1): 124–132. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b80e70

6. Mousa H., Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. *Pediatr. Clin. North Am.* 2017; 64 (3): 487–505. doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.003

7. Ristic N., Milovanovic I., Radusinovic M., Stevic M., Ristic M., Ristic M., Kistic Tepavcevic D., Alempijevic T. The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0187081. doi: 10.1371/journal.pone.0187081

8. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

9. Tack J., Pandolfino J.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): 277–288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047

10. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol. Nursing*. 2019; 42 (5): 451–454. doi: 10.1097/sga.0000000000000478

11. Лопатина В.В. Факторы риска в развитии язвенной болезни. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 225 (12): 16–18.

- Lopatina V.V. Risk factors in the development of ulcer disease. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2011; 225 (12): 16–18. [In Russian]
12. Wu Y., Fan Y., Jiang Y., Wang Y., Liu H., Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study. *J. Cancer Res. Ther.* 2013; 9 (2): 205–209. doi: 10.4103/0973-1482.113351
13. Tabiri S., Akanbong P., Abubakari B.B. Assessment of the environmental risk factors for a gastric ulcer in northern Ghana. *PAMJ*. 2016; 25: 160. doi: 10.11604/pamj.2016.25.160.8531
14. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Сиб. онкол. журн.* 2017; 16 (3): 5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11
- Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (3): 5–11. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11
15. Москаленко О.Л. Гастродуоденальная патология у детей Сибири: эпидемиология. *В мире науч. открытий*. 2015; 70 (10-1): 457–476.
- Moskalenko O.L. Gastroduodenal pathology in children of Siberia: epidemiology. *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discovery*. 2015; 70 (10-1): 457–476. [In Russian].
16. Поливанова Т.В., Пуликов А.С., Вшивков В.А., Муравьева Н.Г. Состояние коллагеновых волокон в слизистой желудка у школьников с заболеваниями гастродуоденальной зоны в популяциях Сибири. *Международ. журн. прикл. и фундам. исследований*. 2014; 9 (2): 82–85.
- Polivanova T.V., Pulikov A.S., Vshivkov V.A., Muraviyova N.G. State of collagen fibers in stomach mucosa in schoolchildren with gastroduodenal diseases in siberian populations. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2014; 9 (2): 82–85. [In Russian].
17. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S., Orenstein S., Rudolph C., Vakil N., Vandenplas Y. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (5): 1278–1295. doi: 10.1038/ajg.2009.129
18. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Эндоскоп. хирургия*. 2011; 17 (5): 35–38.
- Rebrova O.Yu. Description of statistical analysis of data in original articles. typical errors. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2011; 17 (5): 35–38. [In Russian].
19. Smolka A.J., Schubert M.L. Helicobacter pylori-induced changes in gastric acid secretion and upper gastrointestinal disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017; 400: 227–252. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6\_10
20. Hen T., Lu M., Wang X., Yang Y., Zhang J., Jin L., Ye W. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 161. doi: 10.1186/1471-230X-12-161
21. Fujiwara Y., Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (6): 518–534. doi: 10.1007/s00535-009-0047-5
22. Броева М.И., Сурков А.Н., Черников В.В. Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. *Педиатр. фармакология*. 2017; 14 (6): 527–534. doi: 10.15690/pf.v14i6.1837
- Broeva M.I., Surkov A.N., Chernikov V.V. Current Issues of Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017; 14 (6): 527–534. [In Russian]. doi: 10.15690/pf.v14i6.1837
23. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Helicobacter pylori инфекция у детей Сибири. Новосибирск, 2018. 128 с.
- Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. Helicobacter pylori infection in children of Siberia. Novosibirsk, 2018. 128 p. [In Russian].
24. Поливанова Т.В. Распространенность и клиничко-морфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у школьников различных регионов Восточной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2007.
- Polivanova T.V. The prevalence and clinical and morphological characteristics of gastroduodenal pathology in schoolchildren in various regions of Eastern Siberia: abs. dis. ... doct. med. sciences. Krasnoyarsk, 2007. [In Russian].
25. Boyanova L., Hadzhiyski P., Markovska R., Yaneva P., Yordanov D., Gergova G., Mitov I. Prevalence of Helicobacter pylori is still high among symptomatic Bulgarian children. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2019; 66 (2): 255–260. doi: 10.1556/030.65.2018.053
26. Burgard M., Kotilea K., Mekhael J., Miendjeyi V.Y., De Prez C., Vanderpas J., Cadranel S., Bonfems P. Evolution of Helicobacter pylori associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter*. 2019; 24 (5): e12629. doi: 10.1111/hel.12629
27. Hoepler W., Hammer K., Hammer J. Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46 (3): 293–298. doi: 10.3109/00365521.2010.533383
28. Pogoriler J., Kamin D., Goldsmith D.J. Pediatric non-Helicobacter pylori atrophic gastritis: a case series. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (6): 786–792. doi: 10.1097/PAS.0000000000000378

**Сведения об авторах:**

**Тамара Владимировна Поливанова**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3842-9147, e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

**Эдуард Вильямович Каспаров**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: impn@impn.ru

**Виталий Алексеевич Вшивков**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1410-8747, e-mail: vitali1983@mail.ru

**Ольга Викторовна Перетьяко**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1142-3933, e-mail: peretyatkoolga@mail.ru

**Тимур Нуристанович Ахметшин**, ORCID: 0000-0001-9834-3076, e-mail: a-thim@mail.ru

**Information about the authors:**

**Tamara V. Polivanova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3842-9147,

e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

**Eduard V. Kasparov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688 e-mail: impn@impn.ru

**Vitaliy A. Vshivkov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1410-8747, e-mail: vitali1983@mail.ru

**Olga V. Peretyatko**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1142-3933, e-mail: peretyatkoolga@mail.ru

**Timur N. Akhmetshin**, ORCID: 0000-0001-9834-3076, e-mail: a-thim@mail.ru

*Поступила в редакцию 23.03.2020*

*После доработки 05.08.2020*

*Принята к публикации 24.08.2020*

*Received 23.03.2020*

*Revision received 05.08.2020*

*Accepted 24.08.2020*

## Смертность населения Сибирского федерального округа в результате случайных алкогольных отравлений за 2009–2018 гг.

А.В. Сабаев, О.П. Голева

*Омский государственный медицинский университет Минздрава России  
644099, Омск, ул. Ленина, 12*

### Резюме

Цель исследования – изучение динамики смертности населения Сибирского федерального округа (СФО) в результате случайных острых отравлений алкоголем за период с 2009 по 2018 г., а также сравнительный анализ коэффициентов смертности населения регионов СФО с общеокружными показателями. **Материал и методы.** Проанализированы показатели смертности населения РФ, СФО и регионов СФО (Республики Алтай, Тыва, Хакасия, Алтайский, Красноярский края, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская области) в результате случайных алкогольных отравлений, выполнено сравнение региональных показателей с общеокружными коэффициентами смертности. При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средней ошибки показателя, оценка достоверности различий. **Результаты и их обсуждение.** За период с 2009 по 2018 г. смертность населения СФО в результате случайных алкогольных отравлений снизилась в 2,0 раза; уменьшение показателя регистрируется во всех регионах СФО, за исключением Томской области, где произошел его рост в 3,0 раза. Наиболее быстрыми темпами снижение уровня смертности населения в результате случайных алкогольных отравлений за период с 2009 по 2018 г. произошло в Красноярском крае (в 4,4 раза) и Республике Алтай (в 3,5 раза). Изучение динамики смертности населения регионов СФО в результате случайных алкогольных отравлений позволяет выявить особенности токсикологической ситуации на региональном уровне и определить стратегические направления по региональной химической безопасности на перспективу.

**Ключевые слова:** острые алкогольные отравления, смертность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сабаев А.В., e-mail alesabaev@yandex.ru

**Для цитирования:** Сабаев А.В., Голева О.П. Смертность населения Сибирского федерального округа в результате случайных алкогольных отравлений за 2009–2018 гг. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (5): 122–126. doi: 10.15372/SSMJ20200515

## Mortality of the population of the Siberian Federal District as a result of accidental alcohol poisoning in 2009–2018

A.V. Sabaev, O.P. Goleva

*Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
644099, Omsk, Lenina str., 12*

### Abstract

**Purpose of research.** To study the dynamics of the death rate of the population of the Siberian Federal District (SFD) as a result of accidental acute alcohol poisoning for the period from 2009 to 2018, as well as a comparative analysis of the death rates of the population of the SFD regions with general district indicators. **Materials and methods.** The analysis of mortality of the population of the Russian Federation, Siberian Federal District and regions of the Siberian Federal district (Altai Republic, Tuva, Khakassia, Altai, Krasnoyarsk, Irkutsk, Kemerovo, Novosibirsk, Omsk, Tomsk region) as a result of accidental alcohol poisoning, the comparison of regional indicators with county mortality rates have been carried out. Traditional methods of calculating extensive and intensive indicators, the average error of the indicator, and

evaluating the reliability of differences have been used in statistical processing of the material. **Results and discussion.** The death rate of the SFD population as a result of accidental alcohol poisoning has decreased by 2.0 times for the period from 2009 to 2018. The decrease in population mortality due to accidental alcohol poisoning has been revealed in all regions of the Siberian Federal District, with the exception of the Tomsk region, where the three-fold increase in death rate has been registered. The most rapid decrease in the death rate due to accidental alcohol poisoning occurred in the Krasnoyarsk territory (4.4 times) and the Republic of Altai (3.5 times) in the period from 2009 to 2018. The study of the dynamics of population mortality in the regions of the Siberian Federal District as a result of accidental alcohol poisoning allows us to identify the features of the toxicological situation at the regional level and determine strategic directions for regional chemical safety in the future.

**Key words:** acute alcohol poisoning, mortality.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author for correspondence:** Sabaev A.V., e-mail alesabaev@yandex.ru

**Citation:** Sabaev A.V., Goleva O.P. Mortality of the population of the Siberian Federal District as a result of accidental alcohol poisoning in 2009–2018. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40 (5): 122–126. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200515

## Введение

Изучение динамики коэффициентов смертности в результате острых отравлений и токсических воздействий позволяет оценить токсикологическую ситуацию и определить стратегические направления профилактической работы в сфере химической безопасности на региональном и федеральном уровнях [1]. За период с 2001 по 2010 г. в РФ смертность населения в результате случайных острых отравлений алкоголем снизилась в 2,1 раза (с 28,4 до 13,3 случаев на 100 тыс. населения) [2, 3]. В целом по стране и во многих ее субъектах на фоне роста потребления алкоголя зафиксировано снижение уровня связанной с ним смертности, в том числе от острых отравлений алкоголем [4, 5]. Это уменьшение связывают со стабилизацией социально-экономической ситуации в стране и ее субъектах и с принимаемыми в регионах мерами по снижению масштабов злоупотребления алкоголем, профилактике и лечению алкоголизма (законодательное и нормативно-правовое противодействие нелегальному производству и обороту алкогольной продукции, ограничение мест и времени продажи алкогольной продукции, запрет рекламы, проведение целевых среднесрочных программ, направленных на пропаганду здорового образа жизни, включая массовые мероприятия) [6, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателя смертности населения Сибирского федерального округа (СФО) в результате случайных острых отравлений алкоголем за период с 2009 по 2018 г., а также сравнительный анализ коэффициентов смертности населения регионов СФО с общеокружными показателями.

## Материал и методы

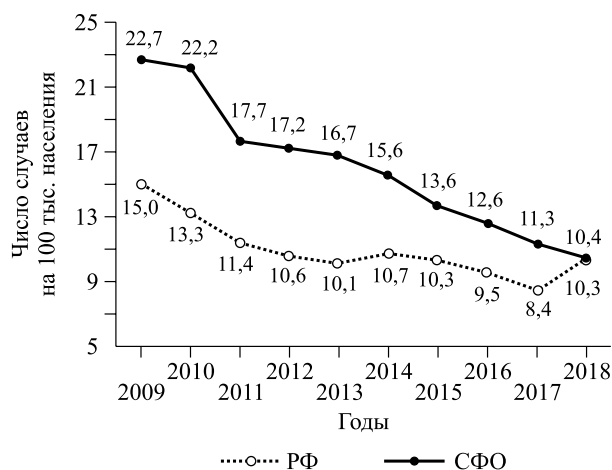
В исследовании использованы статистические материалы Федеральной Службы государственной статистики РФ. Проанализированы показатели смертности населения РФ, СФО и регионов СФО (Республики Алтай, Тыва, Хакасия, Алтайский, Красноярский края, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская области) в результате случайных алкогольных отравлений, выполнено сравнение региональных показателей с общеокружными коэффициентами смертности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ) и представляли в виде  $M \pm m$ . Для оценки различий данных использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

С 2009 по 2017 г. отмечается ежегодное снижение показателя смертности населения РФ в результате случайных острых отравлений алкоголем. Однако в 2018 г. отмечен прирост наблюдаемого явления на 22,6 %. Максимальное значение показателя зарегистрировано в 2009 г. –  $15,0 \pm 0,1$  случая на 100 тыс. населения. К 2017 г. уровень смертности населения РФ снизился до  $8,4 \pm 0,1$  случая на 100 тыс. населения, достигнув при этом минимального значения за весь период наблюдения. В целом за период с 2009 по 2018 г. в РФ произошло уменьшение уровня смертности насе-





**Рис.** Динамика показателя смертности населения РФ и СФО в результате случайных алкогольных отравлений за 2009–2018 гг.

**Fig. 1.** Dynamics of the death rate of the population of the Russian Federation and the Siberian Federal District as a result of accidental alcohol poisoning in 2009–2018

ления в результате случайных отравлений алкоголем на 31,3 % ( $p = 0,0000$ ) (рисунок).

В 2009 г. в СФО был зарегистрирован максимальный уровень смертности в результате случайных отравлений алкоголем –  $22,7 \pm 0,3$  случая на 100 тыс. населения. В последующем он снижался, минимальное значение показателя за период наблюдения отмечено в 2018 г. –  $10,4 \pm 0,24$  случая на 100 тыс. населения. Таким образом, смертность населения СФО в результате случайных алкогольных отравлений за период с 2009 по 2018 г. уменьшилась в 2,1 раза ( $p = 0,0000$ ).

Динамика смертности населения Республики Алтай в период с 2009 по 2013 г. носила волнообразный характер. Однако с 2014 г. регистрируется ежегодное снижение значения показателя с незначительным приростом в 2017 г. (на 11,3 %). Минимальное значение показателя смертности населения этого региона отмечено в 2018 г. (таблица). Таким образом, коэффициент смертности населения Республики Алтай в результате случайных алкогольных отравлений за исследуемый период снизился в 3,5 раза ( $p = 0,0000$ ).

В Республике Тыва в 2013 г. зарегистрирован самый высокий уровень смертности населения в результате острых алкогольных отравлений на пространстве СФО (см. таблицу). Однако в последующие годы наблюдаемого периода отмечено его ежегодное снижение, минимальное значение показателя зарегистрировано в 2018 г. Таким образом, смертность населения Республики Тыва за 2009–2018 гг. уменьшилась в 3,1 раза ( $p = 0,0000$ ).

В Республике Хакасия динамика смертности населения в результате случайных алкоголь-

ных отравлений за период с 2009 по 2014 г. носила волнообразный характер, однако с 2015 г. наблюдается его ежегодное снижение, и в 2017 и 2018 гг. он достигает минимального значения (см. таблицу). В целом за исследуемый период показатель уменьшился в 1,8 раза ( $p = 0,0002$ ).

Максимальный уровень смертности населения Алтайского края в результате случайных алкогольных отравлений регистрируется в 2009 г. (см. таблицу). В последующие годы отмечается его постепенное снижение с небольшими колебаниями, минимум регистрируется в 2017 г. За период наблюдения с 2009 по 2018 г. коэффициент смертности населения Алтайского края от данной патологии уменьшился в 2,7 раза ( $p = 0,0000$ ).

Максимальное значение уровня смертности населения Красноярского края регистрируется в 2009 г. (см. таблицу). Тем не менее с 2015 г. отмечено уменьшение данного показателя на 31,6 %, в последующие годы он продолжил снижение с незначительными колебаниями значения, минимальное достигнуто в 2016 г. Таким образом, коэффициент смертности населения Красноярского края в результате случайных алкогольных отравлений за исследуемый период снизился в 4,4 раза ( $p = 0,0000$ ).

Динамика смертности населения Иркутской области в результате случайных алкогольных отравлений имеет волнообразный характер, при этом максимальное значение регистрируется в 2010 г., минимальное – в 2018 г. (см. таблицу); в целом за исследуемый период она уменьшилась в 2,2 раза ( $p = 0,0000$ ), став самой низкой в СФО.

При изучении динамики смертности населения в результате алкогольных отравлений в Кемеровской области следует отметить как особенность высокий уровень коэффициента на протяжении всего периода наблюдения, с 2009 по 2015 г. показатель превышал значения 20,0 случаев на 100 тыс. населения (см. таблицу). Ежегодное снижение смертности началось в 2015 г. и к 2018 г. достигло минимального значения за весь период наблюдения. Таким образом, за период с 2009 по 2018 г. смертность населения Кемеровской области в результате случайных алкогольных отравлений уменьшилась в 1,8 раза ( $p = 0,0000$ ).

Смертность населения Новосибирской области в результате случайных алкогольных отравлений за исследуемый период снизилась в 1,7 раза ( $p = 0,0000$ ) (см. таблицу). Максимальное значение показателя регистрируется в 2014 г., минимальное – в 2017 г., в целом его динамика носит волнообразный характер.

Максимальный уровень смертности населения Омской области в результате случайных алкогольных отравлений отмечен в начале исследова-

**Таблица.** Показатели смертности населения регионов СФО в результате случайных алкогольных отравлений за 2009–2018 гг. (число случаев на 100 тысяч населения)

**Table.** Death rates of the population of the regions of the Siberian Federal District as a result of accidental alcohol poisoning in 2009–2018 (cases per 100,000 population)

Регион	Год									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Республика Алтай	35,3 ± 4,1	42,6 ± 4,5	30,5 ± 3,8	31,5 ± 3,8	26,0 ± 3,5	21,6 ± 3,1	20,5 ± 3,0	11,5 ± 2,3	12,8 ± 2,4	10,0 ± 2,1
Республика Тыва	44,2 ± 3,7	45,4 ± 3,8	39,5 ± 3,5	37,0 ± 3,4	47,2 ± 3,8	26,5 ± 2,9	23,5 ± 2,7	23,0 ± 2,7	14,6 ± 2,1	14,3 ± 2,1
Республика Хакасия	19,3 ± 1,9	22,1 ± 2,0	18,9 ± 1,8	23,0 ± 2,0	18,0 ± 1,8	19,6 ± 1,9	15,1 ± 1,6	12,0 ± 1,5	10,4 ± 1,4	10,4 ± 1,4
Алтайский край	19,1 ± 0,8	17,5 ± 0,8	13,2 ± 0,7	10,2 ± 0,6	8,2 ± 0,5	7,2 ± 0,5	8,0 ± 0,5	8,7 ± 0,6	6,9 ± 0,5	7,0 ± 0,5
Красноярский край	29,3 ± 1,0	28,7 ± 1,0	22,7 ± 0,9	23,7 ± 0,9	18,1 ± 0,8	12,0 ± 0,6	8,2 ± 0,5	6,4 ± 0,4	7,2 ± 0,5	6,6 ± 0,4
Иркутская область	12,1 ± 0,7	13,0 ± 0,7	11,2 ± 0,6	9,0 ± 0,6	10,3 ± 0,6	7,2 ± 0,5	5,5 ± 0,4	8,0 ± 0,5	6,6 ± 0,5	5,3 ± 0,4
Кемеровская область	28,8 ± 1,0	30,5 ± 1,0	23,6 ± 0,9	21,0 ± 0,8	22,5 ± 0,9	24,2 ± 0,9	20,5 ± 0,8	19,0 ± 0,8	17,9 ± 0,8	16,0 ± 0,7
Новосибирская область	16,0 ± 0,7	17,5 ± 0,8	12,3 ± 0,6	14,2 ± 0,7	17,4 ± 0,8	18,1 ± 0,8	16,4 ± 0,7	13,0 ± 0,6	8,8 ± 0,5	9,2 ± 0,5
Омская область	29,5 ± 1,2	25,8 ± 1,1	20,4 ± 1,0	17,9 ± 0,9	18,1 ± 0,9	19,9 ± 1,0	21,1 ± 1,0	16,3 ± 0,9	7,1 ± 0,6	14,6 ± 0,8
Томская область	5,7 ± 0,7	4,5 ± 0,6	3,6 ± 0,5	4,5 ± 0,6	7,6 ± 0,8	9,2 ± 0,9	6,9 ± 0,8	6,6 ± 0,7	11,5 ± 1,0	17,1 ± 1,2

ния, в 2009 г. (см. таблицу). С 2009 по 2012 г. она уменьшилась на 39,3 %, однако затем начала увеличиваться, достигнув в 2015 г. второго «пика». В последующие годы вновь регистрируется снижение, и в 2017 г. достигнут минимум значения показателя смертности за весь исследуемый период. В целом смертность населения Омской области в результате случайных алкогольных отравлений за период с 2009 по 2018 г. уменьшилась в 2,0 раза ( $p = 0,0000$ ).

Динамика смертности населения Томской области в результате случайных алкогольных отравлений существенно отличается от аналогичного процесса в регионах СФО (см. таблицу). Так, за исследованный период она выросла в 3,0 раза и в 2018 г. достигла максимального значения, при этом будучи в 2009 г. самой низкой в СФО. Незначительные волнообразные изменения показателя в период с 2009 по 2016 г. сменились резким, в 1,7 раза, увеличением в 2017 г. и последующим приростом показателя на 48,6 % в 2018 г. В конце изучаемого периода самый высокий уровень смертности населения в результате случайных алкогольных отравлений на территории СФО отмечен именно в Томской области.

### Выводы

1. За период с 2009 по 2018 г. смертность населения СФО в результате случайных алкогольных отравлений снизилась в 2,0 раза.

2. Снижение смертности населения в результате случайных алкогольных отравлений регистрируется во всех регионах СФО, за исключением Томской области, где произошел рост наблюдаемого явления в 3,0 раза.

3. Наиболее быстрыми темпами снижение уровня смертности населения в результате случайных алкогольных отравлений за период с 2009 по 2018 г. произошло в Красноярском крае (в 4,4 раза) и Республике Алтай (в 3,5 раза).

4. Изучение динамики смертности населения регионов Сибирского федерального округа в результате случайных алкогольных отравлений позволяет выявить особенности токсикологической ситуации на региональном уровне и определить стратегические направления по региональной химической безопасности на перспективу.

### Список литературы / References

1. Редько А.Н. Смертность населения от острых отравлений алкоголем как проблема общественного здоровья. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья РАМН.* 2005; (1): 33–36.

Red'ko A.N. Mortality from acute alcohol poisoning as a public health problem. *Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk. Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya = Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of National Research Institute of Public Health*. 2005; (1): 33–36. [In Russian].

2. Сабаев А.В., Голева О.П. Динамика смертности населения Российской Федерации в результате острых алкогольных отравлений. *Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и ист. медицины*. 2012; (4): 21–23.

Sabaev A.V., Goleva O.P. Dynamics of mortality in the Russian Federation as a result of acute alcohol poisoning. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2012; (4): 21–23. [In Russian].

3. Сабаев А.В., Голева О.П. Смертность населения Омской области в результате острых алкогольных отравлений за 2002–2011 гг. *Рос. мед. вестн*. 2014; 19 (2): 46–48.

Sabaev A.V., Goleva O.P. Mortality of the population of Omsk region as a result of acute alcohol poisoning in 2002–2011. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti = Russian Medical News*. 2014; 19 (2): 46–48. [In Russian].

4. Масленникова Г.Я., Лепехин В.А., Оганов Р.С. Алкоголизм в Российской Федерации: время приня-

тия решений. *Профилактикт. медицина*. 2012; 15 (2): 46–49.

Maslennikova G.Ya., Lepekhin V.A., Oganov R.S. Alcoholism in the Russian Federation: decision-making time. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2012; 15 (2): 46–49. [In Russian].

5. Разводовский Ю.Е., Прокопчик Н.И. Алкоголь как причина смертности населения. *Наркология*. 2010; (1): 76–79.

Razvodovskij, Yu.E., Prokopchik N.I. Alcohol as a cause of mortality. *Narkologiya = Narcology*. 2010; (1): 76–79. [In Russian].

6. Сахаров А.В., Говорин Н.В. Показатели смертности от острых отравлений алкоголем в Забайкальском крае. *Вопр. наркологии*. 2012; (1): 11–18.

Saharov A.V., Govorin N.V. Mortality Rates from acute alcohol poisoning in the Trans-Baikal region. *Voprosy narkologii = Addiction Issues*. 2012; (1): 11–18. [In Russian].

7. Козлова Т.В., Шельгин К.В., Самбурская Е.В. Смертность от отравлений алкоголем на европейском Севере России: динамика, структура, прогноз. *Наркология*. 2010; (1): 39–45.

Kozlova T.V., Shelygin K.V., Samburskaya E.V. Mortality from alcohol poisoning in the European North of Russia: dynamics, structure, forecast. *Narkologiya = Narcology*. 2010; (1): 39–45. [In Russian].

#### Информация об авторах:

Александр Владимирович Сабаев, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3979-9895, e-mail alesabaev@yandex.ru

Ольга Петровна Голева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1150-8630, e-mail goleva50@mail.ru

#### Information about the authors:

Alexander V. Sabaev, doctor of medical sciences, <https://orcid.org/0000-0003-3979-9895>, e-mail alesabaev@yandex.ru

Olga P. Goleva, doctor of medical sciences, professor, <https://orcid.org/0000-0002-1150-8630>, e-mail goleva50@mail.ru

Поступила в редакцию 14.07.2020

После доработки 07.09.2020

Принята к публикации 08.09.2020

Received 14.07.2020

Revision received 07.09.2020

Accepted 08.09.2020