



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2020
Том 19
№6
**(ноябрь-
декабрь)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 19 №6 (ноябрь-декабрь) 2020

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко О.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Ключкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бибешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный медицинский университет, 2020

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

V E S T N I K

of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 19 No. 6 (November-December) 2020

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.
The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

Editor-in-chief:

Shchastniy Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochkova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Заводник Л.Б., Хоха Р.Н., Хоха А.М.
Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли у детей. Часть 2

Волкова М.В., Кундер Е.В., Коневалова Н.Ю., Фролова А.В.

Ревматоидный артрит: социально-экономическая значимость и современные подходы к иммунопатогенетическому лечению

Пальгуйева А.Ю., Литвяков А.М., Лагутчев В.В.
Ревматоидный артрит и атеросклероз: общее в иммунопатогенезе. Обзор литературы

Физиология

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.
Ограничение активности симпатoadреналовой системы и устойчивость организма к стрессу

Гистология, цитология, эмбриология

Петько И.А.
Морфометрические показатели главных желез простаты в периоды от подросткового до старческого возраста

Внутренние болезни

Земко В.Ю., Никитина Е.В., Дзядзько А.М.
Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19

Аляхнович Н.С., Величинская О.Г., Янченко В.В.
Влияние внутрикожной аутоэрогистаминотерапии на фенотип лимфоцитов и концентрацию иммуноглобулинов у пациентов с хронической крапивницей

Акушерство и гинекология

Лызикова Ю.А.
Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом

Наумов А.Д.
Содержание половых стероидов и их рецепция у экспериментальных животных в условиях хронического радиационного воздействия

CONTENTS

Review

7 Zavodnik L.B., Khokha R.N., Khokha A.M.
Sensibilization to the allergens of domestic dust mites in children. Part 2

20 Volkava M.V., Kundzer A.V., Konevalova N.Y., Frolova A.V.
Rheumatoid arthritis: socio-economic significance and modern approaches to the immunopathogenetic treatment

31 Palhuyeva H.Y., Litvyakov A.M., Lagutchev V.V.
Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: common features in immunopathogenesis. Literature review

Physiology

41 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.
The restriction of sympathoadrenal system activity and the body's resistance to stress

Histology, cytology, embryology

54 Piatsko I.A.
Morphometric parameters of the main prostate glands from juvenile age to senility

Internal medicine

62 Ziamko V.Y., Nikitsina K.V., Dzyadzko A.M.
Features of clinical course and intensive therapy of severe COVID-19 pneumonia

70 Aliakhnovich N.S., Velichynskaya V.G., Yanchanka U.V.
The effect of intracutaneous autoserumhistaminotherapy on the lymphocytes phenotype and the concentration of immunoglobulins in patients with chronic urticaria

Obstetrics and gynecology

79 Lyzikova Y.A.
Microbiome of the uterine cavity in female patients with chronic endometritis

86 Navumau A.D.
The content of sex steroids and their reception in experimental animals under the conditions of chronic radiation impact

Анестезиология и реаниматология

Ставчиков Е.Л., Зиновкин И.В., Марочков А.В.
С-реактивный белок как критерий эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей с использованием вакуумной терапии

Паразитология

Побяржин В.В.
Изменение показателей экспрессии генов в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6 в сочетании с трихинеллезом

Кожные и венерические болезни

Радкевич А.А., Зыкова О.С.
Псориаз и периодонтит: взаимосвязь иммуноопосредованных воспалительных заболеваний

Фтизиатрия

Позднякова А.С.
Значимость иммунологических кожных тестов в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей

Трансплантология и искусственные органы

Зыблева С.В., Зыблев С.Л.
Показатели CD3⁺CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов при удовлетворительной первичной функции почечного трансплантата

Новости

Некролог

Правила для авторов

Anesthesiology and resuscitation

Stavchikov E.L., Zinovkin I.V., Marochkov A.V.
C-reactive protein as a criterion of treatment efficacy of patients with purulent-necrotic soft tissue infections by means of vacuum therapy

Parasitology

Pabiarzhyn V.V.
Changes of gene expression indices in rat tissues during reproduction of experimental C6 glioma in combination with trichinosis

Skin and venereal diseases

Radkevich A.A., Zyкова O.S.
Psoriasis and periodontitis: immune-mediated inflammatory diseases interdependency

Phthisiology

Pozdnyakova A.S.
The significance of skin immunological tests in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children

Transplantology and artificial organs

Zybleva S.V., Zyblev S.L.
Indicators of CD3⁺CD16⁺CD56⁺ and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ lymphocytes with satisfactory primary kidney graft function

News

Obituary

Instructions for authors

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АЛЛЕРГЕНАМ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 2

ЗАВОДНИК Л.Б.¹, ХОХА Р.Н.², ХОХА А.М.³

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

³Гродненский государственный аграрный университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 7-19.

SENSIBILIZATION TO THE ALLERGENS OF DOMESTIC DUST MITES IN CHILDREN. PART 2

ZAVODNIK L.B.¹, KHOKHA R.N.², KHOKHA A.M.³

¹Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno State Agrarian University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):7-19.

Резюме.

Исследования последних лет указывают на то, что у пациентов с атопическим фенотипом полиморфизмы некоторых генов могут оказывать влияние на уровень чувствительности к аллергенам клеща домашней пыли и повышать риск сенсибилизации к пылевым клещам. Клещи домашней пыли являются одним из наиболее важных факторов окружающей среды, воздействие при контакте с которым может проявляться симптомами бронхиальной астмы или аллергического ринита. Воздействие клещей также может вызывать системные реакции. Описана анафилаксия, связанная с приемом пищи, загрязненной клещами, имеющая название пищевая клещевая анафилаксия (Oral Mite Anaphylaxis; OMA; Pancake Syndrome). В последнее время в литературе дискутируется вопрос о роли клещей домашней пыли в развитии атопического дерматита и как новом триггере окружающей среды, играющем роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. В контроле аллергических заболеваний, вызванных аллергией к клещу домашней пыли, важная роль отводится проведению мероприятий по уменьшению воздействия клещей, эффективность которых изучена и доказана многочисленными исследованиями. В настоящее время получены убедительные доказательства краткосрочного эффекта проведения АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным клещевой сенсибилизацией, в то же время достаточных доказательств долгосрочной эффективности (риск развития БА) данного метода лечения получено не было.

В части 2 статьи изложены последние достижения в изучении роли аллергенов клещей домашней пыли в формировании аллергических заболеваний, включая улучшенные диагностические и иммунотерапевтические методы лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, гены, клинические проявления, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Abstract.

Recent studies indicate that in patients with atopic phenotype, polymorphisms of some genes can influence the level of sensitivity to house dust mite allergens and increase the risk of sensitization to dust mites. House dust mites are one of the most important environmental factors, exposure to which may result in symptoms of bronchial asthma or allergic rhinitis. The impact of ticks can also cause systemic reactions. Anaphylaxis associated with eating food contaminated with mites has been described, which is called food tick anaphylaxis (Oral Mite Anaphylaxis; OMA; Pancake Syndrome). Recently, the literature has discussed the role of house dust mites in the development of atopic dermatitis and as a new environmental trigger playing a role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. In the control of allergic diseases caused by allergy to house dust mite, an important role is assigned to the implementation of measures aimed at reducing the exposure to ticks, the effectiveness of which has been studied and proved by numerous investigations. Nowadays, there is convincing

evidence of a short-term effect of ASIT in patients with allergic rhinitis caused by tick-borne sensitization, at the same time, sufficient evidence of long-term efficacy (risk of developing bronchial asthma) of this treatment method has not been obtained. Chapter 2 of the article outlines recent advances in studying the role of house dust mite allergens in allergic disease development, including improved diagnostic and immunotherapeutic modalities used for these diseases treatment. *Key words: house dust mites, genes, clinical manifestations, allergen-specific immunotherapy.*

Роль сенсibilизации к клещу домашней пыли в формировании атопии

При исследовании сенсibilизации у детей в 6 месяцев, на первом и втором годах жизни и в возрасте 12 лет было установлено, что по сравнению с другими аэроаллергенами сенсibilизация к клещу домашней пыли (КДП) появляется в очень раннем возрасте, с возрастом происходит расширение молекулярного спектра сенсibilизации [1]. Авторами [2] были проанализированы паттерны эволюции IgE-ответа к 12 молекулам *D. pteronyssinus* с рождения до старшего возраста (n=722). IgE-сенсibilизация начиналась с молекул группы А (Der p 2, Der p 1 и Der p 23, распространенность >40%), после чего последовательно расширялась до молекул группы В (Der p 5, Der p 7, Der p 4 и Der p 21, распространенность 15-30%) и Der p 11, Der p 14 и Der p 15, Der p 18 (молекулы группы С, распространенность <10%). Когортное исследование по прогнозированию риска аллергии (PATCH), проведенное в Тайване (дети наблюдались с периода новорожденности), показало, что в возрасте 1,5-2 лет к *D. pteronyssinus* были сенсibilизированы 28,0% детей (расценивалось как ранняя сенсibilизация). Дети с ранней сенсibilизацией в возрасте 7 лет имели более высокий риск развития астмы (OR=13,4 (95% ДИ: 1,2-153,0); p=0,037), аллергического ринита (АР) (OR=10,2 (95% ДИ: 2,1-49,6); p=0,004) и атопического дерматита (АД) (OR=38,5 (95% ДИ: 2,1-696,4); p=0,014) [3]. Представляет интерес популяционное исследование PARIS (n=3840 новорожденных), проведенное Gabet et al. [4], в котором состояние здоровья оценивалось у 1080 детей. К 8-9-летнему возрасту 34,5% детей оказались сенсibilизированы к 1 аллергену, 19,8% полисенсibilизированы, наиболее распространенная сенсibilизация связана с КДП (19,9%). Дети с ранней сенсibilизацией к КДП к 8-9 годам (9,0%) имели высокий риск развития астмы с АР или без ринита (OR=10,46 (95% ДИ: 4,40-24,88); p<0,001), АР (OR=9,44 (95% ДИ: 9,15-41,30); p<0,001), АД (OR=2,42 (95% ДИ: 1,10-5,31); p=0,027).

Условия формирования сенсibilизации

Факт экспозиции аллергена – одно из важнейших условий формирования сенсibilизации. Частота обнаружения КДП в квартирах больных аллергией в среднем составляет 87% (Пухлик С.М. и соавт., 2013). Акарологическое исследование домашней пыли, проведенное Нестеровой А.В. и соавт. (2012), показало более высокую частоту обнаружения клещей *Dermatophagoides* в квартирах, где проживали больные дети по сравнению с квартирами здоровых – при круглогодичном аллергическом рините (КАР) в 2,3 раза, при КАР в сочетании с атопической бронхиальной астмой (БА) в 2,9 раза. Разница была и в количественном содержании клещей в 1 г пыли в квартирах больных и здоровых детей – в 2,83 раза больше в квартирах, где проживали дети с КАР, и в 4,4 раза больше в квартирах, где проживали дети с КАР в сочетании с атопической БА. В Республике Беларусь при акарологическом обследовании 126 квартир, проведенном Доценко Э.А. и соавт. (1997), КДП были обнаружены в 57,9±4,39% случаев, причем у больных АЗ средние показатели клещевого загрязнения жилищ оказались в два раза выше (203,7±54,42 экз. / 1 г пыли), чем у здоровых людей (78,3±23,84 экз. / 1 г пыли; p<0,001). Tovey E.R. et al. [5] установили, что самая высокая частота сенсibilизации отмечается при уровне аллергена КДП от 3,5 до 23,4 мкг / г пыли. Безопасным уровнем считается содержание аллергена до 2 мкг / г пыли. У пациентов с генетической предрасположенностью к атопии прослеживается прямая корреляция между плотностью клещей и развитием к ним сенсibilизации: риск сенсibilизации формируется при численности клещей 100 экз. / г пыли (эквивалентно 2 мкг / г пыли аллергена Der p 1), при численности клещей 500 экз. / г пыли (эквивалентно 10 мкг / г пыли Der p 1) сенсibilизация формировалась у 50% детей, а к 11-летнему возрасту БА развивалась в 5 раз чаще, чем в контрольной группе. Dick et al. [6] опубликовали систематический обзор, в котором представлены противоречивые данные, касающиеся воздействия КДП и риска развития

астмы. По результатам исследований одних авторов увеличение концентрации КДП ≥ 10 мкг / г пыли в раннем возрасте в 3 раза повышало риск развития астмы в 7 лет, по результатам других авторов такой зависимости получено не было. Casas L. et al. [7] определили концентрацию аллергенов КДП в пыли в спальнях детей в раннем возрасте (образцы пыли анализировали на содержание Der p 1 и Der f 1), оценили связь концентрации аллергена с сенсibilизацией к КДП, одышкой и астмой у детей в школьном возрасте в 5 географически распространенных европейских когортах (n=4334 ребенка) из INMA-Menorca (Испания), BAMSE (Швеция), LISApplus и MAS (Германия) и PIAMA-NHS (Нидерланды) и пришли к выводу, что концентрации аллергенов КДП варьируют в зависимости от регионов, а воздействие в раннем возрасте играет роль в развитии аллергической сенсibilизации, но не в развитии респираторной аллергии. Средние концентрации аллергена были самыми высокими в INMA-Menorca (Der p 1=3,3 мкг / г) и LISApplus (Der f 1=2,1 мкг / г) и самыми низкими в BAMSE (Der p 1=0,1 мкг / г, Der f 1=0,3 мкг / г). Умеренные и высокие концентрации КДП были достоверно ($p < 0,05$) связаны с более высокой распространенностью сенсibilизации к КДП, но связи с респираторными симптомами обнаружено не было.

Генетические факторы, контролирующие IgE-ответы на аллергены КДП

Авторы исследования [8] (n=100 детей из 40 семей), проведенного в юго-западной Германии, установили связь сенсibilизации к КДП и локуса HLA-класса II: HLA-DPB ($p=0,00001$), HLA-DRB ($p=0,02$), HLA-DQB ($p=0,001$). Caniatti et al. [9] также подтвердили роль HLA системы главного комплекса гистосовместимости в формировании повышенной чувствительности к КДП, наиболее значима была связь аллели DRB1 *04: 11 ($p=0,0042$, OR=0,26, 95% ДИ: 0,09-0,70). Hizawa et al. [10] продемонстрировали ассоциацию определенных локусов хромосом 6p21, 2q21-q23, 8p23-p21, 13q32-q34 и 5q23-q33 с гиперпродукцией IgE к КДП. Связь полиморфизма rs2155219 гена, локализованного в области 11q13.5, с сенсibilизацией к КДП при AP (OR 1,15, 95% ДИ 1,10-1,40; $p=0,00051$) была установлена у этнических китайцев в Сингапуре (n=2200 пациентов с AP, n=1510 без AP) [11]. Корейскими учеными [12] было проведено полногеномное исследова-

ние (GWAS) 657366 однонуклеотидных полиморфизмов у 877 пациентов с БА в возрасте от 10 до 77 лет. Выявлено 2 гена (OPRK1, LOC730217), полиморфизмы которых связаны с сенсibilизацией к КДП. Однонуклеотидный полиморфизм гена OPRK1 (rs1425902, OR=2,14, 95% ДИ: 1,56-2,94), $p=1,44 \times 10^{-6}$) был ассоциирован с сенсibilизацией к D. pteronyssinus, 3 полиморфизма гена LOC730217 (rs10142119, OR=0,51, 95% ДИ: 0,39-0,66, $p=1,86 \times 10^{-7}$; rs1456988, OR=1,86, 95% ДИ: 1,44-2,40, $p=1,11 \times 10^{-6}$; rs12590389, OR=1,85, 95% ДИ: 1,43-2,40, $p=2,47 \times 10^{-6}$) были ассоциированы с сенсibilизацией к D. farinae. Liao et al. [13], учитывая структурную гомологию Der p 2 с белком MD-2 (оба являются липополисахарид (ЛПС)-связывающими компонентами сигнального пути Toll-подобного рецептора (TLR) 4), предположили ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в промоторной области гена MD-2 с Der P 2-чувствительной аллергией к КДП у пациентов с атопией. По результатам исследования (n=280 пациентов с аллергией и n=80 здоровых) авторы установили различия в частоте генотипов 2 полиморфизмов (rs1809441 и rs1809442), расположенных в промоторной области MD-2 гена в анализируемых группах: генотип T / T rs1809441 и генотип G / G rs1809442 были более частыми у пациентов с атопией, чем у здоровых (16,1% против 2,5% в обоих генотипах, $p=0,006$). Также были выявлены ассоциации между полиморфизмами промотора MD-2 гена и клиническими параметрами гиперчувствительности к Der p 2 (уровень IgE специфического к Der p 2, количество Der p 2-активированных В клеток). Пациенты из группы с аллергией с гомозиготным T / T генотипом полиморфизма rs1809441 и G / G генотипом полиморфизма rs1809442 имели более высокий уровень специфического IgE к Der p 2 и количество Der p 2-активированных В клеток, чем с G / G (rs1809441) и C / C (rs1809442) генотипами ($p < 0,05$) полиморфизмов. Zaki et al. [14] пришли к выводу, что у пациентов с атопическим фенотипом полиморфизм гена CD14 может влиять на уровень чувствительности к аллергенам КДП. Ген ADAM33 идентифицирован как потенциально важный ген-кандидат астмы: полиморфизмы в этом гене связаны с формированием БА и сезонного AP. Авторы исследования, проведенного в Китае [15], показали, что три полиморфизма гена ADAM33 (rs3918392 (F1) (OR=1,70, 95% ДИ: 1,19-2,42), rs528557 (S2) (OR=1,32, 95% ДИ: 1,01-1,74) и rs2787093 (OR=1,39, 95% ДИ: 1,06-1,83)) повы-

шали риск сенсibilизации к КДП у пациентов с АР; возраст и пол по данным [16] могут оказывать влияние на связь трех однонуклеотидных полиморфизмов гена VDR (rs2228570, rs731236 и rs2060793) с риском ассоциированного с КДП АР. В Бостоне Tripathi et al. [17] с целью выявления детерминанты для развития аллергической сенсibilизации к аллергенам окружающей среды в раннем возрасте проанализировали данные о 895 однонуклеотидных полиморфизмах в 179 генах-кандидатах 631 ребенка, ассоциация с повышенной чувствительностью к КДП была выявлена в полиморфизмах трех генов (JAK2, MAML1 и NOD1, $p < 0,01$). На основании полученных результатов авторы делают вывод о возможности проведения профилактики АЗ на основании генетических исследований, однако для окончательных выводов должны быть проведены полномасштабные популяционные исследования.

Функциональный полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес в контексте сенсibilизации к КДП, так как именно эти белки вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. Для ряда цитокинов описаны ассоциации между полиморфными вариантами генов и чувствительностью к КДП. Авторами исследования [18], проведенного в Бразилии с участием сенсibilизированных ($n=98$ к *D. pteronyssinus*, $n=123$ к *D. farinae*) и 116 несенсibilизированных к КДП пациентов в возрасте 4-48 лет, было установлено, что гомозиготный генотип Т / Т полиморфизма в положении -590 гена IL4 (42,9% против 13,8%, OR=4,69, $p=0,0000025$, 95% ДИ: 2,42–9,09) и аллель Т (48,0% против 35,3% $p=0,0103$, OR=1,68, 95% ДИ: 1,14–2,49) повышают чувствительность к *D. pteronyssinus*, в то время как гетерозиготный генотип Т / С (10,2% против 43,1%, OR=0,15, $p=0,000000052$, 95% ДИ: 0,07–0,32) и аллель С (52,0% против 64,7%, $p=0,0103$, OR=0,59, 95% ДИ: 0,40–0,87) носят протективный характер. Гомозиготный генотип А / А полиморфизма в положении -592 гена IL10 (34,1% против 13,8%, OR=3,24, $p=0,00026$, 95% ДИ: 1,70–6,18) и аллель А (46,3% против 37,1%, OR=1,47, $p=0,0418$, 95% ДИ: 1,02–2,11) повышают чувствительность к *D. farinae*, в то время как гетерозиготный генотип С / А (24,4% против 46,5%, OR=0,37, $p=0,00041$, 95% ДИ: 0,21–0,64) и аллель С (53,7% против 62,9%, OR=0,68, $p=0,0418$, 95% ДИ=0,47–0,98) снижают чувствительность к пылевому клещу. Результаты исследования, проведенного Tungtrongchitr et al. [19]

в Тайланде с включением 150 пациентов с АР и 50 здоровых, продемонстрировали связь однонуклеотидных полиморфизмов в положении -656 и -607 гена IL-18 с более высокой продукцией аллерген-специфического IgE к *D. pteronyssinus* у пациентов с АР, сенсibilизированных к КДП ($p=0,045$ и $p=0,045$, соответственно). Lee et al. [20] доказали, что полиморфизм rs1800629 TNF гена способствовал формированию гиперреактивности бронхов и повышал чувствительность к КДП у корейских детей с БА.

Сенсibilизация клещей является одним из факторов риска развития БА и влияние вовлеченных полиморфизмов по отношению к другим наследуемым признакам, влияющим на патогенез заболевания, в настоящее время остается еще не решенной проблемой, что затрудняет выявление реального эффекта и наследуемости всего генетического компонента. Поэтому полезность описанных вариантов как ранних предикторов развития сенсibilизации к КДП ограничена, но знание различных вариантов, влияющих на ответ IgE на клещевые аллергены, может помочь ответить на фундаментальные вопросы иммунологии о происхождении аллергенности к КДП.

Клинические проявления аллергии к КДП

КДП – один из наиболее важных факторов окружающей среды, воздействие при контакте с которым может проявляться симптомами астмы [21]. В исследовании Lim et al. [22], в котором изучали взаимосвязи симптомов астмы и сенсibilизации к КДП у офисных работников ($n=695$), была установлена высокая частота (52,5%) сенсibilизации к аллергенам КДП (*D. pteronyssinus* или *D. farinae*). Большинство (46,9%) обследуемых были сенсibilизированы к обоим аллергенам. У пациентов с сенсibilизацией к КДП по сравнению с пациентами без сенсibilизации была увеличена частота любых респираторных симптомов ($p=0,032$), хрипов ($p=0,035$), текущей астмы ($p=0,007$), диагностированной врачом астмы ($p=0,005$). Уровень Der f 1 в пыли ассоциировался с одышкой в дневное время (OR=1,16, 95% ДИ: 1,01–1,32, $p=0,033$) у людей с сенсibilизацией к КДП в отличие от пациентов без сенсibilизации (OR=1,03, 95% ДИ 0,79–1,35, $p=0,809$). Li et al. [23] обследовали 6928 школьников в возрасте 13-14 лет по протоколу III фазы ISAAC (The International Study of Asthma and Allergy in Childhood) и пришли к заключению, что повы-

шенная чувствительность к КДП является важным фактором риска увеличения распространенности одышки.

АР – это IgE-опосредованное воспалительное заболевание слизистой носа, возникающее в результате введения аллергена сенсibilизированному индивидууму. Проявляется заложенностью (обструкция) носа, выделениями из носа (ринорея), чиханием, зудом; часто сочетается с другими АЗ, такими как аллергический конъюнктивит, АД, БА. Индуцированный КДП АР, как правило, носит круглогодичный характер с сезонными обострениями весной и осенью, что соответствует увеличению численности клещей. И это более характерно для регионов с умеренным климатом, в то время как интермиттирующее течение АР характерно для средиземноморского климата. АР, ассоциированный с КДП, характеризуется в большей степени затруднением носового дыхания (назальная обструкция), обусловленного отеком слизистой носа [21]. Частота аллергического конъюнктивита, вызванного КДП, может достигать по Demoly et al. [24] до 56,5%.

Воздействие КДП также может вызывать системные реакции. Описана анафилаксия, связанная с приемом пищи, загрязненной клещами [25], имеющая название пищевая клещевая анафилаксия (Oral Mite Anaphylaxis; ОМА; Pancake Syndrome), также известная, как синдром блина. ОМА характеризуется тяжелыми симптомами, возникающими после употребления в пищу продуктов из муки (кукурузная, пшеничная), загрязненной клещами. Поскольку симптомы были вызваны приготовленной пищей, вероятно, термостабильные аллергены КДП группы 2, а не термолабильные аллергены 1 группы являются основными индукторами реакций. ОМА распространена в тропических и субтропических районах земного шара, чаще встречается у молодых людей, имеющих другие АЗ (АР или БА, ассоциированные с аллергией к КДП), в 44% сочетается с непереносимостью аспирина и других НПВП, может провоцироваться физической нагрузкой.

В литературе обсуждается вопрос об аллергенах КДП как новом триггере окружающей среды, играющем роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК). Предположение базируется на следующем: чувствительность к КДП у пациентов с СРК значительно выше, чем среди здоровых людей (*D. pteronissimus* 64% у пациентов с СРК и 23,3% у здоровых; *D. farinae* 42,6% у пациентов с СРК и 23,3% у здоровых)

[26], антиген Der p 1 обнаружен в желудочно-кишечном тракте, включая толстую кишку, способен повышать проницаемость эпителия ($p < 0,001$) за счет увеличения выработки фактора некроза опухоли (TNF) - α и интерлейкина (IL) -10, и эти эффекты были блокированы ингибитором цистеин-протеазы ($p < 0,01$) [27], желудочно-кишечные симптомы (абдоминальная боль, диарея) были отмечены как один из побочных эффектов аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном КДП [28]. Авторы приходят к выводу, что КДП посредством своей протеолитической активности влияет на функцию кишечника и может быть важным пусковым механизмом дисфункции кишечника, однако для доказательства этого требуются дополнительные исследования.

Роль КДП как аэроаллергена, участвующего в развитии АД, не нашла окончательного подтверждения. Поступление аллергена через дыхательные пути может приводить к развитию иммунного воспаления в других органах. Schuttelaar et al. [29] наблюдали ухудшение течения экземы рук при проведении провокационного ингаляционного теста с аллергеном КДП 18 добровольцам.

Диагностика аллергии к КДП

Диагностика включает: клиническую историю заболевания с типичными симптомами, вызванными воздействием КДП; доказательства аллергической сенсibilизации к КДП (кожные пробы, определение уровня специфического IgE); подтверждение воздействия КДП в качестве основного фактора АЗ (провокационные пробы) [21]. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на связь симптомов с основными источниками КДП, особенности течения (персистирующее / интермиттирующее) заболевания; сезонность; усиление или появление симптомов во время активных действий при вытряхивании одеяла, заправке кровати, во время уборки, использовании пылесоса или подметании пола, ночью или утром, по приезду на дачу или в деревню, уменьшение симптомов при выходе на улицу. Также уточняется наличие других АЗ у пациента (личный алергоанамнез) и родственников с акцентом на аллергию на КДП. В силу ряда факторов клиническая диагностика аллергии к КДП и интерпретация данных анамнеза затруднительны. Аллерген микроскопический, скрыт от глаз пациента, нет прямых связей «аллерген-симптом», в связи с малой летучестью

аллергена у больных не бывает приступов астмы и ринита в первые минуты после контакта с ним. Лабораторная диагностика аллергии к КДП осуществляется в соответствии с рекомендациями по диагностике IgE-опосредованных заболеваний [30]. Молекулярная диагностика (МД) является важным методом в диагностике АЗ и позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию от сенсibilизации вследствие перекрестной реактивности; провести отбор пациентов для успешного проведения АСИТ; оценить риск развития острых системных реакций при пищевой аллергии, что уменьшает необходимость проведения провокационных проб и улучшает рекомендации для исключения контакта с аллергеном [31]. Ценность метода заключается в том, что с помощью МД стало возможным установить, действительно ли пациент сенсibilизирован к КДП (первичная сенсibilизация, например IgE-реактивность к Der p 1 или Der p 2) или реакция вызвана перекрестной реактивностью (например, сенсibilизация к Der p 10 у пациентов с аллергией на креветок) [32]; удалось ответить на вопрос, существенно ли меняются профили IgE реактивности к аллергену КДП или они остаются постоянными во времени, показывая, что сенсibilизация de novo к новым аллергенам – редкое явление у взрослых с аллергией [33]; что первоначально IgE-ответы на клещей инициировались молекулами Der p 1, Der p 2 или Der p 23 и их частота увеличивалась в течение первого десятилетия жизни – феномен молекулярного распространения (марш клещевой аллергии) [2]; что ранняя IgE сенсibilизация к Der p 1 и Der p 23 в значительной степени связана с астмой в школьном возрасте; что дети с астмой и с аллергией на клещей реагировали с большим количеством аллергенов КДП и имели более высокие уровни IgE к отдельным аллергенам, чем дети без астмы. Также было показано, что аллергены, обнаруженные в теле клеща (Der p 10, 11, 14, 18), чаще распознавались пациентами с АД, чем пациентами с респираторными симптомами, тогда как не было выявлено различий между пациентами с АД и пациентами с респираторной аллергией в частоте IgE реактивности к аллергенам, полученным из фекалий клеща (Der p 1, 2, 5, 7, 21, 23) [34].

В случае анафилаксии, вызванной приемом продуктов, приготовленных из муки, загрязненной КДП (ОМА), МД позволяет определить характер аллергической сенсibilизации и избежать триггерного аллергена (правильное

хранение муки) и других возможных кофакторов (НПВС, физическая нагрузка). Анафилаксия, ассоциируемая с приемом пшеницы, но не ОМА, связана с аллергической сенсibilизацией к омега-5-глиадину (Tri a 19) [31].

С помощью МД стало возможным оценить эффективность АСИТ. Так, если пациент сенсibilизирован к целому экстракту КДП, но их специфические IgE антитела направлены против Der p 10, а не к Der p 1, 2 / Der f 1, 2, АСИТ не следует назначать, поскольку экстракты клещей в основном содержат Der p 1, 2 / Der f 1, 2 и имеют низкое количество Der p 10. Пациенты, сенсibilизированные к аллергенам помимо Der p 1 и Der p 2, таким как Der p 5, Der p 7, Der p 21 и Der p 23, не получают пользы от АСИТ, если эти аллергены не присутствуют в иммуногенной форме в вакцине [35].

Мероприятия по уменьшению воздействия КДП

Важным и широко исследованным вмешательством для получения хорошего ведения пациента с аллергией является контроль воздействия КДП. Был предложен широкий спектр вмешательств по уменьшению воздействия КДП: использование непроницаемых наматрасников, стирка постельного белья еженедельно в горячей воде (55-60°C) и сушка в нагретой сушилке, удаление резервуаров пылевых клещей (например, мягкие игрушки, ковры), влажность в помещении <50%, применение пылесосов с HEPA фильтрами. Также необходимо помнить, что химические вещества оказывают слабое действие на клещей. Обоснование предложенных вмешательств заключается в том, что за счет сокращения или сдерживания популяции клещей воздействие аллергенов клещей на пациента уменьшается, что в свою очередь приводит к уменьшению симптомов заболевания. Несмотря на то, что эта стратегия не подкрепляется надежными доказательствами эффективности и все еще является предметом споров, главным образом, из-за отсутствия адекватных инструментов для оценки имеющихся фактических данных и из-за того, что вклад факторов внутренней среды трудно продемонстрировать научно [36], стратегия избегания для уменьшения тяжести аллергических симптомов у сенсibilизированных пациентов в последних руководствах широко рекомендуется [37, 38]. Актуальность вышеназванных меропри-

ятий по уменьшению воздействия КДП обусловлена также их положительным влиянием у детей [39]. Стратегия избегания должна начинаться как можно раньше, так как комплексное снижение воздействия аллергенов на первом году жизни у лиц из групп высокого риска предотвращает возникновение астмы [40].

Обмен влажностью без переноса аллергенов является важнейшим свойством постельного белья, обеспечивающим барьерный эффект между человеческим телом и КДП [41], поэтому для уменьшения воздействия аллергенов клещей следует рекомендовать использование физических барьеров, таких как непроницаемые наматрасники, наволочки. Удаление резервуаров пылевых клещей в помещениях, где больной проводит наибольшее количество времени, прежде всего, в спальне. Контроль влажности – оплот любых усилий по контролю КДП, условия низкой влажности могут быть получены за счет использования кондиционеров и осушения воздуха. Ежедневная стирка постельных принадлежностей (горячая вода способна убивать клещей, холодная вода может снизить концентрацию КДП на 90%) и использование нагретой сушилки эффективно снижает количество клещей. Возможна сушка постельных принадлежностей под прямыми солнечными лучами. Пациентам следует избегать процесса опорожнения пылевых отсеков пылесоса, так как это значительно повышает уровень клещевого воздействия. Большинство стратегий по снижению воздействия клещей были разработаны в предположении, что воздействие КДП в основном происходит в течение времени, проведенного ночью в постели. Однако Tovey et al. (ч. 1, ссылка 13) оспарили это мнение, показав, что большая часть индивидуального воздействия аллергенов клещей в группе взрослых произошла во время поездок на общественном транспорте. Фактическое индивидуальное воздействие отличается у взрослых по сравнению с детьми и, следовательно, разные возрастные группы могут по-разному реагировать на меры по предотвращению этого воздействия. Например, матрас и ковры являются основными резервуарами клещей и источником их воздействия для детей младшего возраста, которые по сравнению с взрослыми проводят большую часть времени дома, в постели или на полу. Leas et al. [42] показали, что маленькие дети, которые часто прикладывают руки и игрушки ко рту, могут глотать >100 мг / сут. пыли.

Вышеуказанные шаги могут улучшить симптомы у тех, у кого уже есть аллергия на пылевых клещей. В зависимости от чувствительности и образа жизни пациента с атопией, разумные усилия в течение длительного периода времени, вероятно, приведут к постепенному улучшению состояния здоровья. Не отдельно взятые мероприятия, а комплексный подход, дает наибольшие преимущества в снижении воздействия клещей [43]. Тот факт, что проводимые в настоящее время исследования не дают достаточных доказательств, позволяющих сделать однозначный вывод о пользе этих мероприятий, не является основанием для отказа от усилий по сокращению воздействия КДП [21]. Недавно для предотвращения воздействия КДП у детей были исследованы ламинарные системы воздушного потока, включение которых к лечению пациентов с тяжелой и среднетяжелой астмой значительно уменьшало частоту обострений и госпитализаций, тяжесть симптомов астмы.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ – единственный метод лечения IgE-опосредованных АЗ, который демонстрирует долгосрочные клинические преимущества и рассматривается как прототип персонализированной медицины, когда для каждого конкретного пациента с разными фенотипами АЗ используется оптимально подобранный конкретный препарат с учетом индивидуального сенсibilизирующего фактора [44]. Доказано, что АСИТ аллергеном КДП эффективный метод лечения АР в случае отсутствия эффекта от фармакотерапии (при условии регулярного применения и правильного назначения) и мероприятий по минимизации воздействия КДП при среднетяжелом / тяжелом АР / риноконъюнктивите, персистирующем течении контролируемой легкой и среднетяжелой БА с ОФВ1 >70%. У пациентов с АР и БА применение АСИТ привело к уменьшению частоты симптомов ($p=0,02$) и приема лекарственных препаратов ($p=0,02$) [45]. Трехлетний курс АСИТ у пациентов с АР модулировал аллергические иммунные реакции в сторону формирования 2-3-летнего устойчивого толерантного состояния после прекращения терапии (краткосрочный эффект). В настоящее время не получено достаточных доказательств долгосрочной эффективности (риск развития БА) АСИТ аллергеном КДП у пациентов с АР, как это было показано у пациентов

в случае аллергии на пыльцу трав. Правильная идентификация релевантного аллергена является ключевым фактором для обеспечения эффективности АСИТ аллергеном КДП. Установить наличие ассоциации клинических симптомов АЗ с КДП представляет сложность у полисенситизированных пациентов в связи с одновременным воздействием аллергенов из неродственных источников (пыльца, грибы, клещи, домашние животные). В этом случае рекомендуется проведение провокационных проб, МД [46]. Использование стандартизированных препаратов с доказанной клинической эффективностью повышает безопасность и эффективность АСИТ. В настоящее время наиболее частыми в применении и изучаемыми способами для введения препаратов для АСИТ аллергеном КДП являются подкожный (подкожная иммунотерапия (ПКИТ)) – аллерген вводится в виде подкожных инъекций и сублингвальный (сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ)) – аллерген вводится под язык в виде капель или таблеток [47]. Применение СЛИТ в сравнении с ПКИТ не связано с повышенным риском развития местных или системных реакций. Несмотря на то, что СЛИТ является удобным методом (проводится в домашних условиях, нет инъекций), особенно у детей, длительная продолжительность лечения снижает приверженность к лечению. Современные данные не позволяют сделать вывод о преимуществах каждого из них. Поэтому выбор зависит от доступности, предпочтений пациентов / семьи, безопасности, стоимости, способов введения и приверженности пациентов к лечению АСИТ. АСИТ назначается с 5 лет, доказательств целесообразности иммунотерапии аллергеном КДП у детей <5 лет в настоящее время недостаточно. Для повышения безопасности и эффективности АСИТ были разработаны альтернативные пути введения аллергенов: интралимфатический (ИЛИТ) и эпикутанный (ЭПИТ). В ИЛИТ инъекция антигена непосредственно в лимфатические узлы усиливает презентацию антигенов и быструю генерацию местных толерогенных Т- и В-клеточных реакций вместе с ограничением IgE-опосредованных реакций. Недостатки: необходимость ультразвукового контроля инъекций, опыт и квалифицированный подход, мало испытаний с длительными сроками наблюдения для оценки потенциала долгосрочной толерантности, небольшое количество тестирований в детской популяции. В ЭПИТ пластыри с абсорбированными аллергенами кон-

тактируют с кожей в течение нескольких часов, более комфортны и способствуют комплаенсу пациентов за счет отсутствия игл и инъекций. ЭПИТ – безопасный подход в АСИТ, однако все еще существует необходимость в исследованиях для определения оптимальных режимов, существует риск локальной сенситизации [47]. Нет никаких доказательств того, что АСИТ ухудшает течение экземы и вызывает более частые обострения, поэтому при наличии сенситизации и положительных результатах патч-тестов с аллергеном КДП возможно проведение АСИТ аллергеном КДП. Неконтролируемая астма является основным независимым фактором риска, вызывающим тяжелые побочные реакции и является основным противопоказанием для АСИТ КДП. Взрослые пациенты с тяжелой, но контролируемой астмой могут иметь право на проведение АСИТ аллергеном КДП с тщательным мониторингом. У больных с БА для повышения безопасности при увеличении дозы ПКИТ было проведено несколько испытаний с предварительным или совместным введением омализумаба, однако доказательств того, чтобы рекомендовать одновременное введение биологических препаратов с АСИТ при аллергической астме, вызванной КДП, еще недостаточно. У детей потенциальные выгоды могут включать спаринг-эффект ингаляционных кортикостероидов.

В контексте персонифицированной медицины важнейшим (и до сих пор не решенным) этапом внедрения в клинической практике АСИТ для инициирования и мониторинга АСИТ является выявление объективных биомаркеров. В качестве таких биомаркеров АЗ предложены: IgE (общий и специфический IgE, специфический IgE / общий IgE), подклассы IgG (специфический G1 и специфический IgG4, включая их соотношение IgE / IgG4), ингибирующая IgE активность сыворотки, активация базофилов, цитокины и хемокины, клеточные и *in vivo* маркеры [48].

С целью повышения эффективности, снижения риска побочных эффектов, повышения приверженности пациентов к АСИТ используются терапевтические стратегии применения АСИТ в сочетании с адъювантами, которые могут усиливать или модулировать иммунный ответ при применении более низких доз аллергена. Использование гидроксида алюминия, микрокристаллического тирозина, монофосфолипида (агониста TLR-4 и агониста TLR-9) и фосфата кальция в качестве адъювантов показало положительные

результаты у взрослых, об их применении у детей известно меньше. В настоящее время проводятся исследования по изучению новых адъювантов с лучшей эффективностью и безопасностью, таких как наночастицы, липосомы, которые могут быть использованы в качестве адъюванта или системы доставки. Было показано, что лечение экстрактом аллергена КДП, инкапсулированным в липосомы, вызывало увеличение специфических блокирующих антител IgG, IgG1 и IgG4, снижение количества эозинофилов в органах-мишенях, улучшение клинических показателей у пациентов с аллергической астмой [49]. Следует отметить, что в большинстве своем такие исследования проводятся у взрослых, исследования по эффективности и безопасности использования подобных технологий у детей малочисленны, тем не менее, результаты, полученные у взрослых, носят обнадеживающий характер.

Заключение

Гиперчувствительность к КДП является важным индуктором болезней, которые представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Аллергены КДП способны сенсибилизировать и вызывать аллергические симптомы у сенсибилизированных и генетически предрасположенных людей, что приводит к аллергическому риноконъюнктивиту, БА и АД. Последние достижения в изучении биологии клещей, свойств аллергенов клещей позволили разработать более эффективные подходы к профилактике и лечению заболеваний, вызванных воздействием аллергенов клещей, включая улучшенные диагностические и иммунотерапевтические методы.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (договор M20-013 от 04 мая 2020 г.).

Financing. The study was financially supported by the BRFBR (Agreement M20-013 of May 04, 2020).

Благодарности. Благодарим рецензента.
Acknowledgements. Our thanks to the reviewer.

Литература

- House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years / C. J. Lodge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011 Oct. – Vol. 128, N 4. – P. 782–788.
- Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life / D. Posa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 139, N 2. – P. 541–549.
- Asymptomatic toddlers with house dust mite sensitization at risk of asthma and abnormal lung functions at age 7 years / Su Kuan-Wen [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2019 Oct. – Vol. 12, N 9. – P. 100056.
- Asthma and allergic rhinitis risk depends on house dust mite specific IgE levels in PARIS birth cohort children / S. Gabet [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2019 Oct. – Vol. 12, N 9. – P. 100057.
- Nonlinear Relationship of Mite Allergen Exposure to Mite Sensitization and Asthma in a Birth Cohort / E. R. Tovey [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008 Jul. – Vol. 122, N 1. – P. 114–118.
- A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years / S. Dick [et al.] // BMJ Open. – 2014 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. e006554.
- Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes / L. Casas [et al.] // Allergy. – 2015 Jul. – Vol. 70, N 7. – P. 820–827.
- Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness / V. Stephan [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1999 Aug. – Vol. 29, N 8. – P. 1049–1054.
- Association between HLA genes and dust mite sensitivity in a Brazilian population / M. C. da Costa Lima Caniatti [et al.] // Hum Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 78, N 2. – P. 88–94.
- Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA) / N. Hizawa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998 Sep. – Vol. 102, N 3. – P. 436–442.
- Replication of genome-wide association study loci for allergic rhinitis and house dust mite sensitization in an Asian population of ethnic Chinese in Singapore / A. K. Andiappan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013 May. – Vol. 131, N 5. – P. 1431–1438.
- A genome-wide association study of total serum and mite-specific IgEs in asthma patients / J. H. Kim [et al.] // PLoS One. – 2013 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. e71958.
- Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the MD-2 Gene Promoter Region With Der p 2 Allergy / E. C. Liao [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2015 May. – Vol. 7, N 3. – P. 249–255.
- CD14 promoter polymorphisms associated with different allergic phenotypes and modulated by house dust mite allergy / W. M. Zaki [et al.] // Parasitol. United J. – 2019 Apr. – Vol. 12, N 1. – P. 26–33.
- Association study on ADAM33 polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population / R. X. Chen [et al.] // PLoS One. – 2014 Apr. – Vol. 9, N 4. – P. e95033.
- Association of VDR and CYP2R1 Polymorphisms with Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population / H. Q. Tian [et al.] // PLoS One. – 2015 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. e0133162.
- Genetic determinants in the development of sensitization to environmental allergens in early childhood / P. Tripathi [et al.] // Immun. Inflamm. Dis. – 2014 Nov. – Vol. 2, N 3. – P.

- 193–204.
18. Association of Cytokines in Individuals Sensitive and Insensitive to Dust Mites in a Brazilian Population / M. C. da Costa Lima Caniatti [et al.] // PLoS ONE – 2014 Sep. – Vol. 9, N 9. – P. e107921.
19. Alteration of -656(G/T) and -607(C/A) polymorphisms in interleukin-18 (IL-18) gene in house dust mite-sensitive allergic rhinitis patients in Thailand / A. Tungtrongchitr [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2017 Jul. – Vol. 16, N 3.
20. TNF- α (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite on asthma and bronchial hyper responsiveness in children / E. Lee [et al.] // Exp. Mol. Pathol. – 2020. – Vol. 115, N 8. – P. 104467.
21. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem / M. Sánchez-Borges [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2017 Apr. – Vol. 10, N 1. – P. 14.
22. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust / F. L. Lim [et al.] // PLoS ONE – 2015 Apr. – Vol. 10, N 4. – P. e0124905.
23. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China / J. Li [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2013 Oct. – Vol. 43, N 10. – P. 1171–1179.
24. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey / P. Demoly [et al.] // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, N 1.
25. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis / M. Sánchez-Borges [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 31–35.
26. Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrom / A. Levchenko [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 Feb. – Vol. 141, N 2. – AB233.
27. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction / M. K. Tulic [et al.] // Gut. – 2016 May. – Vol. 65, N 5. – P. 757–766.
28. House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial / R. K. Bush [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011 Apr. – Vol. 127, N 4. – P. 974–981.
29. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study / M. L. A. Schuttelaar [et al.] // Contact Dermatitis. – 2012 Feb. – Vol. 68, N 2. – P. 76–85.
30. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / I. J. Ansotegui [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2020 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 100080.
31. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 / I. J. Ansotegui [et al.] // World Allergy Organization J. – 2020 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 100091.
32. Tropomyosins in mosquito and house dust mite cross-react at the humoral and cellular level / J. F. Cantillo [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2018 Oct. – Vol. 48, N 10. – P. 1354–1363.
33. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults / C. Lupinek [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012 Dec. – Vol. 130, N 6. – P. 1418–1420.
34. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis / S. Banerjee [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2015 Jan. – Vol. 135, N 1. – P. 102–109.
35. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy / K. W. Chen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019 Mar. – Vol. 143, N 3. – P. 1248–1252.
36. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma Curr / C. Zuiani, A. Custovic // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50.
37. A meta-analysis of baseline characteristics in trials on mite allergen avoidance in asthmatics: room for improvement / F. E. van Boven [et al.] – 2020 Jan. – Vol. 10. – P. 2.
38. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review / B. F. Leas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 May. – Vol. 141, N 5. – P. 1854–1869.
39. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children / C. S. Murray [et al.] // Am. J. Respir Crit. Care Med. – 2017 Jul. – Vol. 196, N 2. – P. 150–158.
40. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years / M. Scott [et al.] // Thorax. – 2012 Dec. – Vol. 67, N 12. – P. 1046–1051.
41. Schauer, U. Allergen Avoidance in Allergic / U. Schauer, E. Calamelli, G. Ricci // Front Pediatr. – 2017 May. – Vol. 5. – P. 103.
42. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review / B. F. Leas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018 May. – Vol. 141, N 5. – P. 1854–1869.
43. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma / C. Zuiani, A. Custovic // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50.
44. Update on immunotherapy for the treatment of asthma / G. W. Canonica [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2016 Jan. – Vol. 22, N 1. – P. 18–24.
45. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide / M. Alvaro-Lozano [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 31, suppl. 25. – P. 1–101.
46. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients / Y. Huang [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2019. – Vol. 9. – P. 64.
47. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma / I. Agache [et al.] // Allergy. – 2019 May. – Vol. 74, N 5 – P. 855–873.
48. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy / P. M. Matricardi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2019 Mar. – Vol. 143, N 3. – P. 831–843.
49. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons / U. Schauer [et al.] // Eur. Clin. Respir. J. – 2015 Jul. – Vol. 2.

Поступила 12.06.2020 г.
Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):782-788. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.038
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):541-549. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014
- Su K-W, Chiu C-Y, Tsai M-H, Liao S-L, Chen L-C, Hua M-C, et al. Asymptomatic toddlers with house dust mite sensitization at risk of asthma and abnormal lung functions at age 7 years. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct 5;12(9):100056. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100056
- Gabet S, Rancière F, Just J, de Blic J, Lezmi G, Amat F, et al. Asthma and allergic rhinitis risk depends on house dust mite specific IgE levels in PARIS birth cohort children. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct;12(9):100057. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100057
- Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear Relationship of Mite Allergen Exposure to Mite Sensitization and Asthma in a Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):114-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.010
- Dick S, Friend A, Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H, et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open*. 2014 Nov;4(11):e006554. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006554
- Casas L, Sunyer J, Tischer C, Gehring U, Wickman M, Garcia-Esteban R, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy*. 2015 Jul;70(7):820-7. doi: 10.1111/all.12626
- Stephan V, Kuehr J, Seibt A, Saueressig H, Zingsem S, Dinh TD, et al. Genetic linkage of HLA-class II locus to mite-specific IgE immune responsiveness. *Clin Exp Allergy*. 1999 Aug;29(8):1049-54. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00610.x
- da Costa Lima Caniatti MC, Borelli SD, Guilherme ALF, Tsuneto LT. Association between HLA genes and dust mite sensitivity in a Brazilian population. *Hum Immunol*. 2017 Feb;78(2):88-94. doi: 10.1016/j.humimm.2016.10.014
- Hizawa N, Freidhoff LR, Chiu YF, Ehrlich E, Luehr C, Anderson JL, et al. Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Sep;102(3):436-42. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70132-0
- Andiappan AK, De Yun Wang, Anantharaman R, Suri BK, Lee BTK, Rotzschke O, et al. Replication of genome-wide association study loci for allergic rhinitis and house dust mite sensitization in an Asian population of ethnic Chinese in Singapore. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May;131(5):1431-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.001
- Kim J-H, Cheong HS, Park JS, Jang A-S, Uh S-T, Kim Y-H, et al. A genome-wide association study of total serum and mite-specific IgEs in asthma patients. *PLoS One*. 2013 Aug;8(8):e71958. doi: 10.1371/journal.pone.0071958
- Liao EC, Chang CY, Wu CC, Wang GJ, Tsai JJ. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the MD-2 Gene Promoter Region With Der p 2 Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 May;7(3):249-55. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.249
- Zaki WM, Salem HA, El Azizy HM, Ajebe ME. CD14 promoter polymorphisms associated with different allergic phenotypes and modulated by house dust mite allergy. *Parasitol United J*. 2019 Apr;12(1):26-33. doi: 10.21608/puj.2019.7917.1031
- Chen R-X, Lu W-M, Zhu L-P, Lu M-P, Wang M-L, Wang Y-L, et al. Association study on ADAM33 polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e95033. doi: 10.1371/journal.pone.0095033
- Tian H-Q, Chen X-Y, Lu Y, Lu W-M, Wang M-L, Zhao H-L, et al. Association of VDR and CYP2R1 Polymorphisms with Mite-Sensitized Persistent Allergic Rhinitis in a Chinese Population. *PLoS One*. 2015 Jul;10(7):e0133162. doi: 10.1371/journal.pone.0133162
- Tripathi P, Hong X, Caruso D, Gao P, Wang X. Genetic determinants in the development of sensitization to environmental allergens in early childhood. *Immun Inflamm Dis*. 2014 Nov;2(3):193-204. doi: 10.1002/iid3.38
- da Costa Lima Caniatti MC, Marchioro AA, Guilherme ALF, Tsuneto LT. Association of Cytokines in Individuals Sensitive and Insensitive to Dust Mites in a Brazilian Population. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e107921. doi: 10.1371/journal.pone.0107921
- Tungtrongchitr A, Jumpasri J, Sookrung N, Visitsunthorn N, Tantilipikorn P, Piboonpocanan O, et al. Alteration of -656(G/T) and -607(C/A) polymorphisms in interleukin-18 (IL-18) gene in house dust mite-sensitive allergic rhinitis patients in Thailand. *Genet Mol Res*. 2017 Jul;16(3). doi: 10.4238/gmr16039641
- Lee E, Lee S-Y, Park MJ, Hong S-J. TNF- α (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite on asthma and bronchial hyper responsiveness in children. *Exp Mol Pathol*. 2020;115(8):104467. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104467
- Sánchez-Borges M, Fernandez-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J*. 2017 Apr;10(1):14. doi: 10.1186/s40413-017-0145-4
- Lim FL, Hashim Z, Than LTL, Said SM, Hashim JH, Norbäck D. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4):e0124905. doi: 10.1371/journal.pone.0124905
- Li J, Wang H, Chen Y, Zheng J, Wong GWK, Zhong N. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China. *Clin Exp Allergy*. 2013 Oct;43(10):1171-9. doi: 10.1111/cea.12157
- Demoly P, Broué-Chabbert A, Wesse F, Chartie A. Severity and disease control before house dust mite immunotherapy initiation: ANTARES a French observational survey. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1). doi: 10.1186/s13223-016-0119-z
- Sánchez-Borges M, Chacón RS, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Anaphylaxis from ingestion of mites: Pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):31-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.026
- Levchenko A, Romaniuk L, DuBuske I, Dubuske L.

- Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):AB233. doi: 10.31655/2307-3373-2018-4-19-24
27. Tulic MK, Vivinus-Nébot M, Rekima A, Medeiros SR, Bonnart C, Shi H, et al. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction. *Gut.* 2016 May;65(5):757-66. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310523
 28. Bush RK, Swenson C, Fahlberg B, Evans MD, Esch R, Morris M, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):974-81. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.045
 29. Schuttelaar MLA, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis.* 2013 Feb;68(2):76-85. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02172.x
 30. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
 31. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Gómez RM, Jensen-Jarolim E, Ebisawa M, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization J.* 2020 Feb;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
 32. Cantillo JF, Puerta L, Fernandez-Caldas E, Subiza JL, Soria I, Wöhrl S, et al. Tropomyosins in mosquito and house dust mite cross-react at the humoral and cellular level. *Clin Exp Allergy.* 2018 Oct;48(10):1354-1363. doi: 10.1111/cea.13229
 33. Lupinek C, Marth K, Niederberger V, Valenta R. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1418-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.028
 34. Banerjee S, Resch Y, Chen K-W, Swoboda I, Focke-Tejck M, Blatt K, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan;135(1):102-109. doi: 10.1038/jid.2014.271
 35. Chen K-W, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F, Bunu CP, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1248-1252. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
 36. Zuiani C, Custovic A. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Curr. Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 Jun;20(9):50. doi: 10.1007/s11882-020-00948-y
 37. van Boven FE, de Jong NW, Braunstahl G-J, van Wijk RG, Arends LR. A meta-analysis of baseline characteristics in trials on mite allergen avoidance in asthmatics: room for improvement. *Clin Transl Allergy.* 2020 Jan;10:2. doi: 10.1186/s13601-019-0306-3
 38. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1854-1869. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.001
 39. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jul;196(2):150-158. doi: 10.1164/rccm.201609-1966OC
 40. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax.* 2012 Dec;67(12):1046-51. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202150
 41. Schauer U, Calamelli E, Ricci G. Allergen Avoidance in Allergic. *Front Pediatr.* 2017 May;5:103. doi: 10.3389/fped.2017.00103
 42. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1854-1869. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.001
 43. Zuiani, C. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma / C. Zuiani, A. Custovic // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2020 Jun. – Vol. 20, N 9. – P. 50. doi: 10.1007/s11882-020-00948-y.
 44. Canonica GW, Bagnasco D, Ferrantino G, Ferrando M, Passalacqua G. Update on immunotherapy for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016 Jan;22(1):18-24. doi: 10.1097/MCP.0000000000000227
 45. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25): 1-101. doi: 10.1111/pai.13189
 46. Huang Y, Wang C, Lin X, Lou H, Cao F, Li W, et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:64. doi: 10.1186/s13601-019-0305-4
 47. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749
 48. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):831-843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021
 49. Schauer U, Bergmann K-C, Gerstlauer M, Lehmann S, Gappa M, Brenneken A, et al. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons. *Eur Clin Respir J.* 2015 Jul;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.28531

Submitted 12.06.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Заводник Л.Б. – к.м.н., доцент кафедры теории физической культуры и спортивной медицины, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Хоха Р.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Хоха А.М. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и физиологии, Гродненский государственный аграрный университет.

Information about authors:

Zavodnik L.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine, Grodno State University named after Yanka Kupala,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Khokha R.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Khokha A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology and Physiology, Grodno State Agrarian University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230003, Гродно, ул. Захарова, 32, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, кафедра теории физической культуры и спортивной медицины. E-mail: LeuZavodnik@yandex.ru – Заводник Лев Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230003, Grodno, 32 Zakharova str., Grodno State University named after Yanka Kupala, Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine. E-mail: LueZavodnik@yandex.ru – Lev B. Zavodnik.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ВОЛКОВА М.В.¹, КУНДЕР Е.В.¹, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.², ФРОЛОВА А.В.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 20-30.

RHEUMATOID ARTHRITIS: SOCIO-ECONOMIC SIGNIFICANCE AND MODERN APPROACHES TO THE IMMUNOPATHOGENETIC TREATMENT

VOLKAVA M.V.¹, KUNDZER A.V.¹, KONEVALOVA N.Y.², FROLOVA A.V.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):20-30.

Резюме.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется негативным влиянием на продолжительность и качество жизни, трудовую деятельность пациентов, значительными материальными затратами системы здравоохранения. Раннее выявление и лечение РА имеет большое значение для уменьшения негативных последствий заболевания.

С этой целью разработаны новые классификационные критерии, которые позволяют диагностировать РА на ранней стадии, сформулирована четкая терапевтическая стратегия «лечение до достижения цели». В настоящем обзоре обобщены современные сведения о распространенности и социально-экономической значимости РА. Приведены международные принципы лечения заболевания и определения понятий, касающихся биологической терапии РА. Дана характеристика основным биологическим лекарственным средствам, применяющимся для лечения РА в Республике Беларусь.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, распространенность, социально-экономическая значимость, лечение, биологическая терапия, биологические лекарственные средства.

Abstract.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common and severe chronic autoimmune disease. RA is characterized by a negative impact on the duration and quality of life, work activity of the patients, and significant material costs of the health care system. Early detection and treatment for RA is important to reduce the negative consequences of the disease. With this purpose new classification criteria have been developed that make it possible to diagnose RA at an early stage, and a clear therapeutic strategy «treatment to the goal» has been formulated. This review summarizes current information about the prevalence and socio-economic significance of RA. Principles of the international law concerning the treatment of the disease and the definition of concepts related to biological therapy of RA are given. The main biologics used for the treatment of RA in the Republic of Belarus are characterized.

Key words: rheumatoid arthritis, prevalence, socio-economic significance, treatment, biological therapy, biologics.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, которое приводит к нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности [1].

РА остается одной из проблем общественного здравоохранения. Раннее выявление и лечение этого заболевания имеет важное значение, с этой целью разработаны новые классификационные критерии, которые позволяют диагностировать РА на ранней стадии [1], сформулирована четкая терапевтическая стратегия «лечение до достижения цели» [2]. Внедрение инновационных методов лечения с использованием биологических лекарственных средств (БЛС) в последние 20 лет совершило революцию в терапии РА, существенно повысило эффективность лечения и улучшило прогноз заболевания [3]. Кроме этого применение при РА БЛС позволяет снизить не прямые расходы и имеет экономическую выгоду для здравоохранения [4].

Распространенность и социально-экономическая значимость РА

При оценке глобального бремени РА в 195 странах с 1990 по 2017 год встречаемость РА составила 246,6 на 100 тыс. населения, ежегодная заболеваемость – 14,9 на 100 тыс. населения, к 2017 году отмечен рост этих показателей на 7,4% и 8,2% соответственно по сравнению с 1990 годом [5]. В Российской Федерации в 2016 году зарегистрировано 302 516 пациентов с РА (22,7 на 100 тыс. населения) [6], однако, учитывая более высокую встречаемость РА в других странах, этим заболеванием могут страдать от 800 тыс. до 1 млн. человек [7].

Актуальность РА не ограничивается только растущей распространенностью заболевания, но и обусловлена его влиянием на продолжительность и качество жизни, показатели нетрудоспособности [8].

Известно, что РА приводит к повышению частоты смертности пациентов, сокращая продолжительность жизни в среднем на 3-10 лет [9]. Факторами риска высокой смертности при РА являются пожилой возраст, белая раса, низкая масса тела, высокие уровни СОЭ и СРБ, высокие значения индекса оценки активности из 28 суставов – Disease Activity Score 28 (DAS28), ревма-

тоидные узелки и использование преднизолона. Наоборот, лечение метотрексатом позволяет снизить смертность на 40% [10]. Причинами летальных исходов чаще всего становятся инфекции, поражение почек и желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярная патология, лимфопролиферативные заболевания [11].

Увеличение смертности пациентов с РА связано в большинстве случаев с высоким риском развития при данной патологии кардиоваскулярных осложнений, а именно, раннего атеросклероза, приводящего к хронической коронарной болезни, инсультам и тромбозам [12]. Кроме традиционных факторов риска (курение, повышенный индекс массы тела и т.д.) в реализации кардиоваскулярной патологии при РА большую роль играет воспаление, так как хронический системный воспалительный процесс непосредственно участвует в развитии поражения миокарда, клапанного аппарата и сосудов [13].

РА оказывает значительное негативное влияние и на качество жизни пациентов [8]. Оно снижается под влиянием самого заболевания (хронический болевой синдром, ограничение подвижности), риска развития осложнений РА и сопутствующих заболеваний (кардиоваскулярные проблемы, склонность к интеркуррентным инфекциям, остеопороз), а также лечения (необходимость постоянного приема лекарственных средств, частое развитие нежелательных явлений) [14].

При РА трудовой прогноз напрямую связан с клиническими особенностями заболевания и эффективностью проводимой терапии. В отсутствии лечения в течение 5 лет около 50%, а через 10-15 лет почти 90% пациентов с РА становятся инвалидами [15]. Ранние стадии РА являются критическими в отношении структурных изменений в суставах. Установлено, что костные эрозии развиваются в первые 6 месяцев заболевания приблизительно у 40 % пациентов и более чем у 70% пациентов в первые два года от начала симптомов [16].

При РА факторами риска неблагоприятного трудового прогноза являются: устойчивый полиартрит, высокая активность, серопозитивность, выраженные функциональные нарушения, появление эрозий в течение первого года болезни, системные проявления, слишком молодой или пожилой возраст дебюта РА, плохие социально-экономические условия жизни [17].

Прогноз при РА столь же неблагоприятен,

как при сахарном диабете 1 типа, лимфогранулематозе 4 степени, одновременном поражении 3 коронарных артерий [18]. Перспективы улучшения прогноза напрямую связаны с началом адекватной базисной терапии на раннем этапе заболевания, когда отсутствуют деструктивные изменения и своевременной ее коррекции путем назначения терапии 2-й линии, в том числе БЛС [19].

Экономическое бремя РА складывается из прямых расходов на оказание медицинской помощи и косвенных затрат вследствие утраты пациентом трудоспособности. D. Huscher с соавт. установлено, что в Европейском союзе РА является самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием, общая стоимость годового курса лечения пациента с РА составила в 2006 году 15 637 евро, а при функциональных потерях более 50% она возрастала до 34 915 евро [20]. Ежегодное экономическое бремя РА в США составляет 19,3 млрд. долларов США, из них 56% (10,9 млрд.) приходится на косвенные расходы [21]. В Российской Федерации затраты на одного пациента с РА составляет 471,3 тыс российских рублей в год и 973 российских рубля в пересчете на душу населения [22].

Таким образом, учитывая высокую распространенность РА, его значимое социально-экономическое бремя, особую роль для предотвращения негативных последствий заболевания играет адекватное и своевременное лечение заболевания.

Основные принципы лечения РА

В настоящее время лечение РА осуществляется согласно концепции «Лечение до достижения цели» – «*Treat To Target*», основанной на следующие принципах [19]:

1. Цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания.
2. Для достижения этой цели лечение сБПЛС должно начинаться как можно раньше, желательно не позднее 3-х месяцев от первых клинических проявлений заболевания.
3. Лечение должно быть максимально активным для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Лекарственными средствами первой линии для РА являются синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС), которые должны назначаться всем пациентам незамедлительно после верификации

диагноза. Традиционные сБПЛС составляют основу патогенетической терапии РА. По приоритетности они подразделяются на препараты 1-й линии (метотрексат) и 2-й линии (лефлуномид, сульфасалазин и др.) [19]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости сБПВП каждые 3-6 месяцев терапия корректируется путем эскалации доз уже назначенных лекарственных средств, замены препаратов внутри группы и/или их комбинации, назначения БЛС [19, 23]. Согласно рекомендациям ACR/EULAR при неэффективности сБПЛС и наличии факторов неблагоприятного прогноза (наличие высоких уровней аутоантител, высокая активность заболевания, раннее появление костных эрозий, неэффективность двух сБПЛС) следует незамедлительно добавить к лечению БЛС. Актуальные международные рекомендации по лечению РА не выделяют какое-либо БЛС в качестве препарата выбора в связи с их сходной эффективностью, установленной в клинических испытаниях [19, 23].

Таким образом, важной задачей лечения РА является тщательный мониторинг эффективности лечения и своевременная коррекция терапии. Применение БЛС для лечения РА позволяет существенно повысить его эффективность [24].

Термины и понятия, касающиеся биологической терапии

В законе Республике Беларусь «О лекарственных средствах» от 20 июля 2006 года в редакции от 17.11.2014 года приведены следующие определения, касающиеся биологической терапии.

Биологическое лекарственное средство – лекарственное средство, полученное или выделенное из биологического источника, а также синтезированное методами биотехнологии.

Биотехнологическое лекарственное средство – БЛС, произведенное путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методов гибридизации и моноклональных антител и других биотехнологических процессов.

Биологически аналогичное лекарственное средство (биоаналог) – БЛС, аналогичное по безопасности, эффективности и качеству оригинальному лекарственному средству в такой же лекарственной форме.

Российская ассоциация ревматологов использует термин генно-инженерные биологические препараты [25].

Генно-инженерные биологические препараты – группа лекарственных средств, характеризующаяся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющая собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток [25].

Основные БЛС, используемые в Республике Беларусь для лечения РА

В настоящее время в Республике Беларусь для лечения РА зарегистрировано 3 класса БЛС.

1. Ингибиторы ФНО α :

Инфликсимаб – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α ;

Адалimumаб – полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α ;

Этанерцепт – растворимая гибридная молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека.

2. Блокаторы рецепторов ИЛ-6:

Тоцилизумаб – гуманизированные моноклональные антитела IgG1 к мембранной и растворимой формам рецептора ИЛ-6.

Анти-В-клеточные лекарственные средства:

3. Ритуксимаб – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Ингибирование ФНО α с помощью биологических агентов используется при лечении РА с 2004 года, когда для внедрения в клиническую практику Фармакологическим комитетом США были одобрены моноклональные антитела к ФНО α – инфликсимаб (Ремикейд), которые ранее обозначались как сА2. Позднее были разработаны этанерцепт, адалimumаб, голимумаб, цертолизумаб пегол [23].

Наиболее очевидный механизм действия моноклональных антител – связывание и ингибирование синтеза провоспалительных медиаторов. Моноклональные антитела к ФНО α селективно

связываются с ФНО α и нейтрализуют его биологические функции за счет блокады его взаимодействия с поверхностными p55 и p75 клеточными рецепторами к ФНО α [23].

Установлено, что анти-ФНО α терапия модифицирует такие процессы, как клеточный и фенотипический состав, активацию стромальных клеток, ангиогенез (включая активацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию, экспрессию клеточных молекул адгезии), лимфоангиогенез, экспрессию цитокинов и хемокинов, активацию регуляторных механизмов (например, ИЛ-10), соотношение ММР и их тканевых ингибиторов, а также тканевую макроархитектуру [26].

Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабильной (Fv) области высокоафинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом молекулы IgG1k человека, в целом занимающем две трети молекулы антител. Препарат обладает очень высокой аффинностью к тримерному ФНО α Kd – 100рМ и *in vitro* эффективно подавляет активность секретируемого и мембран-ассоциированного ФНО α .

Для лечения РА инфликсимаб применяется в виде внутривенных инфузий в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии – 2 часа. Лечение начинают с «нагрузочного периода»: первые 3 инфузии проводят на 0, 2 и 6 неделе лечения. Четвертую и все последующие инфузии проводят с интервалом 8 недель [27]. Однако возможны и другие варианты дозирования и частоты введения при активном РА. В частности, установлен хороший эффект инфликсимаба в дозе 6,98 мг/кг каждые 8 недель для лечения активного РА по сравнению с применением монотерапии метотрексатом [28].

Адалimumаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалimumаб применяется подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели [29].

Этанерцепт представляет собой гибридную молекулу, состоящую из рецептора ФНО α с молекулярной массой 75 кДа, соединенную с Fc-фрагментом IgG человека. Этанерцепт блокирует *in vitro* биологические эффекты ФНО α путем конкурентного связывания ФНО α и ФНО β (лимфотоксин α) с их мембранным рецептором, отменяя тем самым биологический эффект ФНО α [30]. Лекарственное средство напрямую или косвенно модулирует биологические эффек-

ты ФНО α , такие как экспрессия молекул адгезии ICAM1, синтез ИЛ-6, ИЛ-1, ММР. У пациентов с РА при лечении этанерцептом снижается количество клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН γ), при этом число продуцентов противовоспалительного ИЛ-10 не изменяется. Нормализация соотношения клеток, синтезирующих ИФН γ и ИЛ-10 ассоциируется со снижением клинической активности РА. Этанерцепт не вызывает нарушение Т-клеточного иммунного ответа на микробные антигены и коллаген II типа, изменения фенотипа периферических лимфоцитов, пролиферации лимфоцитов, функции нейтрофилов и уровней сывороточных иммуноглобулинов [31].

Блокаторы ФНО α обладают мощным структурно-модифицирующим эффектом и замедляют, а при условии применения на додеструктивной стадии предотвращают прогрессирование деструкции суставов. Торможение деструкции может происходить даже несмотря на отсутствие клинического эффекта терапии блокаторами ФНО α [32].

Эффективность блокаторов ФНО α при РА была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена в метаанализах [27, 31]. Подтверждена сходная эффективность оригинальных блокаторов ФНО α и их биоаналогов [33].

Однако уже сейчас понятно, что результаты клинических исследований сложно имплементировать в реальную клиническую практику. Основной причиной является то, что только 7,6-44% пациентов из рутинной практики соответствуют критериям включения в клинические исследования [33, 34]. Таким образом, следует ожидать значительного несоответствия между результатами клинических испытаний и эффективностью блокаторов ФНО α в реальной практике. По данным исследования MODERATE при исходно умеренной активности РА при лечении блокаторами ФНО α в течение года ремиссии достигли всего 21% пациентов, снижения DAS28-CRP больше чем на 1,2 – 58% пациентов, умеренного и хорошего ответа на по критериям EULAR 46% и 35% соответственно [35]. В работе Siljehult F и соавторов хорошего и умеренного ответа на лечение инфликсимабом достигли 74,5% пациентов [36].

Блокаторы рецепторов интерлейкина 6

Тоцилизумаб представляет собой реком-

бинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1 к человеческому рецептору ИЛ-6, которое селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, блокируя эффекты ИЛ-6 (подавляет синтез иммуноглобулинов, активацию Т-клеток, выработку белков острой фазы воспаления в печени и гемопоэз, активацию остеокластов и др.) [37].

Тоцилизумаб зарекомендовал себя как высокоэффективное БЛС для лечения РА [38]. Патогенетическое действие выражается как в эффективном снижении активности РА и индукции ремиссии РА у 32,2% пациентов с РА, так и в достижении рентгенологической ремиссии у 88,9% пациентов через 3 года лечения [39]. В одном из последних мета-анализов [40] доказано преимущество тоцилизумаба перед другими БЛС. В исследовании ADACTA [41] – проводилось прямое сравнение монотерапии тоцилизумаба и адалимумаба. По его результатам достигли ремиссии 39,9% пациентов, получавших тоцилизумаб и всего 10,4% пациентов, получавших адалимумаб. Несмотря на доказанную эффективность тоцилизумаба в монотерапии, установлены значимые преимущества комбинированного лечения с метотрексатом, как в отношении эффективности терапии, так и предотвращении суставной деструкции [42]. Тоцилизумаб оказывает действие не только на суставной синдром, но и эффективен в отношении ряда системных проявлений РА. Установлено, что тоцилизумаб более эффективен при анемии хронического воспаления в рамках РА, при лечении тоцилизумабом по сравнению с другими БЛС и сБПЛС происходит значимое повышение уровня гемоглобина [43]. Установлена протективная роль тоцилизумаба при метаболических и сердечно-сосудистых нарушениях у пациентов с РА [44], которая подтверждается данными из реальной клинической практики [45]. Имеются предпосылки для доказательства преимуществ тоцилизумаба у пациентов с РА и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа [46]. Также установлены позитивные эффекты тоцилизумаба при потере костной массы [47], слабости и депрессии [48, 49].

Длительное лечение тоцилизумабом хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии. Инфузионные и постинъекционные реакции становятся причиной прерывания лечения менее чем у 1% пациентов, не отмечено повышения ча-

стоты развития серьезных нежелательных явлений и туберкулезной инфекции [39].

Анти-В-клеточная терапия

Первым из разработанных анти-В-клеточных БЛС является ритуксимаб - химерное моноклональное антитело, связывающееся с поверхностным маркером CD20 на В-клетках. Действие препарата охватывает пре-В-клетки, зрелые В-клетки и В-клетки памяти. После связывания с ритуксимабом В-клетки погибают вследствие запуска ряда механизмов, включающих антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и апоптоз [50]. Ритуксимаб обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией метотрексатом как у прежде naïвных по биологической терапии пациентов, так и у ранее получавших лечение блокаторами ФНО α [50, 51]. Биоаналоги ритуксимаба также не уступают по эффективности и безопасности оригинатору и одобрены для применения в реальной клинической практике [52, 53]. Исходя из механизма действия ритуксимаба на В-клетки объясняется его наибольшая эффективность при серопозитивном варианте РА [54]. Однако у пациентов с серопозитивным РА, прежде не леченных биологическими агентами, установлена сходная эффективность лечения ритуксимабом и блокаторами ФНО α [55, 56]. Ритуксимаб и тоцилизумаб имеют сходную эффективность при назначении в качестве второй линии БЛС при условии недостаточного ответа на блокаторы ФНО α [57].

Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом эффективна при системных проявлениях РА. Получены положительные результаты при лечении ревматоидного васкулита [58], интерстициальных поражений легких [59], кератита и склерита [60]. Установлена эффективность ритуксимаба при синдроме Фелти [61].

Лечение ритуксимабом хорошо переносится и редко приводит к развитию нежелательных явлений, требующих прерывания терапии. Наиболее часто развиваются инфузионные реакции (30-35% после первой инфузии) с тенденцией к снижению при повторном введении [62]

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. РА представляет собой значимую медико-социальную проблему. Заболевание приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Высокая стоимость РА определяется значительными затратами на лечение пациентов, прогрессивно увеличивающимися по мере появления новых БЛС. Значительный материальный ущерб государству наносит временная и стойкая нетрудоспособность пациентов с РА.

2. Внедрение инновационных методов терапии РА с использованием БЛС существенно повышает эффективность лечения заболевания и улучшает прогноз заболевания и имеет экономическую выгоду для здравоохранения.

Литература

1. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 2569–2581.
2. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 3–15.
3. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments / E. Krishnan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, N 2. – P. 213–218.
4. Batko, B. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis Depending on Type of Treatment – A Systematic Literature Review [Electronic resource] / B. Batko, P. Rolska-Wójcik, M. Władysiek // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/16/2966>. – Date of access: 27.11.2020.
5. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 / S. Safiri [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019 Nov. – Vol. 78, N 11. – P. 1463–1471.
6. Ли́ла, А. М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А. М. Ли́ла, Р. О. Древалъ, В. В. Шипицын // *Современ. ревматология.* – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 112–119.
7. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) / О. М. Фоломеева [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2010. – Т. 48, № 1. – С. 50–60.
8. Волкова, М. В. Ранний артрит: актуальность, иммунопатология, диагностика / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Вестн. ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 13–24.
9. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink / A. Abhishek [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2018 Jun. – Vol. 57, N 6. – P. 977–981.
10. Associations of disease activity and treatment with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry / T. R. Mikuls [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011 Jun. –

- Vol. 50, N1. – P. 101–109.
11. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study / J. K. Pedersen [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2018 Sep. – Vol. 47, N 5. – P. 371–377.
12. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis / K. Lauper [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2018 Dec. – Vol. 70, N 12. – P. 1756–1763.
13. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P. W. Meyer [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018 Sep-Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 317–321.
14. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis [Electronic resource] / W. Katchamart [et al.] // *BMC Rheumatol.* – 2019 Aug. – Vol. 3. – Mode of access: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0080-9>. – Date of access: 27.11.2020.
15. Каратеев, Д. Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д. Е. Каратеев // *Науч.-практ. ревматология*. – 2004. – Т. 42, № 1. – С. 8–14.
16. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis / H. M. Hulsmans [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000 Sep. – Vol. 43, N 9. – P. 1927–1940.
17. Albrecht, K. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies [Electronic resource] / K. Albrecht, A. Zink // *Arthritis Res. Ther.* – 2017 Mar. – Vol. 19. – Mode of access: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1266-4>. – Date of access: 27.11.2020.
18. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: терапевтические проблемы / Е. Л. Насонов // *Врач*. – 1999. – № 5. – С. 7–10.
19. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020 Jun. – Vol. 79, N 6. – P. 685–699.
20. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006 Sep. – Vol. 65, N 9. – P. 1175–1183.
21. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US / H. Birnbaum [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010 Jun. – Vol. 26, N 1. – P. 77–90.
22. Лиля, А. М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А. М. Лиля, Р. О. Древаль, В. В. Шипицын // *Соврем. ревматология*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 112–119.
23. Волкова, М. В. Прогнозирование эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите / М. В. Волкова // *Лечеб. дело*. – 2019. – № 5. – С. 17–21.
24. Lorenz, H. M. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis / H. M. Lorenz // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2000 Jul. – Vol. 9, N 7. – P. 1479–1490.
25. Ревматология : нац. рук. / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
26. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis / R. N. Maini [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999 Nov. – Vol. 58, suppl. 1. – P. I56–I60.
27. Инструкция по применению препарата Ремикейд // Vidal Беларусь. Справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/remicade.html. – Дата доступа: 02.12.2020.
28. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs / D. Kobayashi [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2018 Jul. – Vol. 28, N 4. – P. 599–605.
29. Adalimumab (Адалимумаб) // Vidal. Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1785>. – Дата доступа: 27.11.2020.
30. Насонов, Е. Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология*. – 2012. – № 4, прил. 4. – С. 2–21.
31. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: results from the ABRAB study [Electronic resource] / P. Juhász [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2014 Jul. – Vol. 15. – Mode of access: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-251>. – Date of access: 27.11.2020.
32. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice / K. J. Aaltonen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017 May. – Vol. 56, N 5. – P. 725–735.
33. Bae, S. C. Comparative efficacy and safety of biosimilar-infliximab and originator-infliximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / S. C. Bae, Y. H. Lee // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2018 May. – Vol. 21, N 5. – P. 922–929.
34. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation / M. Stevenson [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2016 Apr. – Vol. 20, N 35. – P. 601–610.
35. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE) / F. Ceccarelli [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017 Jan-Feb. – Vol. 35, N 1. – P. 24–32.
36. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis / F. Siljehult [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2018 Sep. – Vol. 47, N 5. – P. 345–350.
37. Nishimoto, N. Interleukin 6: from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006 Nov. – Vol. 2, N 11. – P. 619–626.
38. Singh, J. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review / J. A. Singh, S. Beg, M. A. Lopez-Olivo // *J. Rheumatol.* – 2011 Jan. – Vol. 38, N 1. – P. 10–20.
39. Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group / Y. Hirabayashi

- [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2016 Nov. – Vol. 26, N 6. – P. 828–835.
40. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis / R. Alfonso-Cristancho [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2017 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 25–34.
41. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay [et al.] // *Lancet.* – 2013 May. – Vol. 381, N 9877. – P. 1541–1550.
42. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study) / Y. Kaneko [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016 Nov. – Vol. 75, N 11. – P. 1917–1923.
43. Effectiveness of biologic and nonbiologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data / S. K. Paul [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018 Feb. – Vol. 47, N 4. – P. 478–484.
44. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Hoffman [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Sep. – Vol. 20, N 18. – P. 4633.
45. Kim, S. C. When Randomized Clinical Trials and Real-World Evidence Say the Same: Tocilizumab and its Cardiovascular Safety / S. C. Kim, S. Schneeweiss // *Arthritis Rheumatol.* – 2020 Jan. – Vol. 72, N 1. – P. 4–6.
46. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases / O. Schultz [et al.] // *PLoS One.* – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. e14328.
47. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage / M. H. Abdel Meguid [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2013 Mar. – Vol. 33, N 3. – P. 697–703.
48. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study / L. Gossec [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015 Sep–Oct. – Vol. 33, N 5. – P. 664–670.
49. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection / M. Biggioggero [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2018 Dec. – Vol. 13. – P. 57–70.
50. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Sep. – Vol. 69, N 9. – P. 1629–1635.
51. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis / J. C. W. Edwards [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Jun. – Vol. 350, N 25. – P. 2572–2581.
52. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab / J. H. Williams [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2016 Dec. – Vol. 82, N 6. – P. 1568–1579.
53. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов Ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтегра®) при ревматоидном артрите (исследование Biora) / Е. Л. Насонов [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 510–519.
54. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis / J. D. Isaacs [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Mar. – Vol. 72, N 3. – P. 329–336.
55. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis / L. Qianwen [et al.] // *PLoS One.* – 2014 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. e89442.
56. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial / D. Porter [et al.] // *Lancet.* – 2016 Jul. – Vol. 388, N 10041. – P. 239–247.
57. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor / D. Santos-Faria [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* – 2019 Apr–Jun. – Vol. 44, N 2. – P. 103–113.
58. Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes and Adverse Events / C. M. Coffey [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2020 Apr. – Vol. 47, N 4. – P. 518–523.
59. Duarte, A. C. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment / A. C. Duarte, J. C. Porter, M. J. Leandro // *Rheumatology (Oxford).* – 2019 Nov. – Vol. 58, N 11. – P. 2031–2038.
60. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis / B. Iaccheri [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010 Jun. – Vol. 18, N 3. – P. 223–225.
61. Chandra, P. A. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome / P. A. Chandra, Y. Margulis, C. Schiff // *Am. J. Ther.* – 2008 Jul–Aug. – Vol. 15, N 4. – P. 321–322.
62. Zisapel, M. Rituximab in rheumatoid arthritis - therapeutic aspects based on 18 years of global experience / M. Zisapel, D. Paran, O. Elkayam // *Harefuah.* – 2019 Sep. – Vol. 158, N 9. – P. 595–600.

Поступила 29.09.2020 г.
Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
3. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):213-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200354
4. Batko B, Rolska-Wójcik P, Władysławski M. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis Depending on Type of Treatment – A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/16/2966> [Accessed 27th November 2020].
5. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920
6. Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovrem Revmatologiya.* 2018;12(3):112-9. (In Russ.)
7. Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, Galushko EA, Goryachev DV, Dubinina TV, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: the severity of the disease in the Russian population of patients. Cross-sectional Epidemiological Study (Raiser). *Nauch-Prakt Revmatologiya.* 2010;48(1):50-60. (In Russ.)
8. Volkova MV, Kunder EV. Early arthritis: relevance, immunopathology, diagnosis. *Vestn VGMU.* 2013;12(3):13-24. (In Russ.)
9. Abhishek A, Nakafero G, Kuo C-F, Mallen C, Zhang W, Grainge MJ, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jun;57(6):977-981. doi: 10.1093/rheumatology/key013
10. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, Sayles H, Thiele GM, Caplan L, et al. Associations of disease activity and treatment with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):101-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq232
11. Pedersen JK, Holst R, Primdahl J, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2018 Sep;47(5):371-377. doi: 10.1080/03009742.2017.1420223
12. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Dec;70(12):1756-1763. doi: 10.1002/acr.23567
13. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Sep-Oct;29(5):317-321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
14. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweerattakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019 Aug;3. Available from: <https://bmc-rheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0080-9> [Accessed 27th November 2020].
15. Karateev DE. Main trends and variability in the evolution of rheumatoid arthritis: results of long-term follow-up. *Nauch-Prakt Revmatologiya.* 2004;42(1): 8-14. (In Russ.)
16. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1927-40. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1927::AID-ANR3>3.0.CO;2-B
17. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar;19. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1266-4> [Accessed 27th November 2020].
18. Nasonov EL. Rheumatoid Arthritis: Therapeutic Challenges. *Vrach.* 1999;(5):7-10. (In Russ.)
19. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados Maxime, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
20. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1175-83. doi: 10.1136/ard.2005.046367
21. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan;26(1):77-90. doi: 10.1185/03007990903422307
22. Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovrem Revmatologiya.* 2018;12(3):112-9. (In Russ.)
23. Volkova MV. Predicting the effectiveness of infliximab in rheumatoid arthritis. *Lecheb Delo.* 2019;(5):17-21. (In Russ.)
24. Lorenz HM. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000 Jul;9(7):1479-90. doi: 10.1517/13543784.9.7.1479
25. Nasonov EL, Nasonova VA, red. *Rheumatology: nats ruk. 2-e izd, ispr i dop.* Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 720 p.
26. Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, Charles P, Ballara S, Brennan FM, Feldmann M. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov;58 Suppl 1(Suppl 1):I56-60. doi: 10.1136/ard.58.2008.i56
27. Instructions for use of the drug Remicade. V: Vidal Belarus. *Spravochnik lekarstvennykh preparatov [Elektronnyi resurs].* Rezhim dostupa: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/remicade.html. Data dostupa: 02.12.2020. (In Russ.)

28. Kobayashi D, Ito S, Takai C, Hasegawa E, Nomura Y, Otani H, et al. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2018 Jul;28(4):599-605. doi: 10.1080/14397595.2017.1380250
29. Adalimumab (Adalimumab). V: Vidal. *Spravochnik lekarstvennykh sredstv* [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1785>. Data dostupa: 27.11.2020.
30. Nasonov EL. Etanercept: results and prospects of use in rheumatoid arthritis. *Nauch-Prakt Revmatologiya*. 2012;(4 Pril 4):2-21. (In Russ.)
31. Juhász P, Mester Á, Biró A-J, Héjj G, Poór G. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: results from the ABRAB study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul;15. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-251> [Accessed 27th November 2020].
32. Aaltonen KJ, Ylikylä S, Joensuu JT, Isomäki P, Piriälä L, Kauppi M, et al. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May;56(5):725-735. doi: 10.1093/rheumatology/kew467
33. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar-infliximab and originator-infliximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5):922-9.
34. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Apr;20(35):601-10. doi: 10.3310/hta20350
35. Ceccarelli F, Massafra U, Perricone C, Idolazzi L, Giacomelli R, Tirri R, et al. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jan-Feb;35(1):24-32.
36. Siljehult F, Årlestig L, Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):345-350. doi: 10.1080/03009742.2018.1433232
37. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Nov;2(11):619-26. doi: 10.1038/ncprheum0338
38. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):10-20. doi: 10.3899/jrheum.100717
39. Hirabayashi Y, Munakata Y, Miyata M, Urata Y, Saito K, Okuno H, et al. Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov;26(6):828-835. doi: 10.3109/14397595.2016.1160991
40. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):25-34. doi: 10.1007/s10067-016-3435-2
41. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
42. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1917-1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426
43. Paul SK, Montvida O, Best J, Gale S, Pethoe-Schramm A, Sarsour K. Effectiveness of biologic and nonbiologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):478-484. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.001
44. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
45. Kim SC, Schneeweiss S. When Randomized Clinical Trials and Real-World Evidence Say the Same: Tocilizumab and its Cardiovascular Safety. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):4-6. doi: 10.1002/art.41092
46. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010 Dec;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
47. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int*. 2013 Mar;33(3):697-703. doi: 10.1007/s00296-012-2375-7
48. Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5):664-70.
49. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Dec;13:57-70. doi: 10.2147/DDDT.S150580
50. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
51. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-

- Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun;350(25):2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
52. Williams JH, Hutmacher MM, Zierhut ML, Becker J-C, Gumbiner B, Spencer-Green George, et al. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;82(6):1568-1579. doi: 10.1111/bcp.13094
53. Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, i dr. Results of a Phase III Comparative Clinical Study of Rituximab (Acellbia® and Mabthera®) for Rheumatoid Arthritis (Biora Study). *Nauch-Prakt Revmatologii.* 2016;54(5):510-9. (In Russ.)
54. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
55. Qianwen L, Yufeng Y, Xin L, Guangliang S, Xiangni W, Di L, Yongzhe L, Xuan Z. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Feb;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
56. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016 Jul;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9
57. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Silva JL, Rodrigues JR, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port.* 2019 Apr-Jun;44(2):103-113.
58. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ, Ytterberg SR, et al. Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes and Adverse Events. *J Rheumatol.* 2020 Apr;47(4):518-523. doi: 10.3899/jrheum.181397
59. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov;58(11):2031-2038. doi: 10.1093/rheumatology/kez177
60. Iaccheri B, Androudi S, Bocci Bartoloni E, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *cul Immunol Inflamm.* 2010 Jun;18(3):223-5. doi: 10.3109/09273941003739928
61. Chandra PA, Margulis Y, Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *Am J Ther.* 2008 Jul-Aug;15(4):321-2. doi: 10.1097/MJT.0b013e318164bf32
62. Zisapel M, Paran D, Elkayam O. Rituximab in rheumatoid arthritis - therapeutic aspects based on 18 years of global experience. *Harefuah.* 2019 Sep;158(9):595-600.

Submitted 29.09.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Волкова М.В. – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Фролова А.В. – д.б.н., профессор кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Volkava M.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Kundzer A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Frolova A.V. – Doctor of Biological Sciences, professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и ревматологии. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Cardiology & Rheumatology. E-mail: margovolkova@gmail.com – Marharyta V. Volkava.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ: ОБЩЕЕ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., **ЛИТВЯКОВ А.М.**, ЛАГУТЧЕВ В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 31-40.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS: COMMON FEATURES IN IMMUNOPATHOGENESIS. LITERATURE REVIEW

PALHUYEVA H.Y., **LITVYAKOV A.M.**, LAGUTCHEV V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):31-40.

Резюме.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют взаимосвязь ревматоидного артрита (РА) и атеросклероза. Хорошо известен факт раннего возникновения и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА, но до сих пор нет точного объяснения этого феномена. Однозначно известно, что такое ускоренное течение атеросклеротического процесса невозможно объяснить с позиции традиционных кардиоваскулярных факторов риска. РА может служить моделью для изучения ускоренного атерогенеза.

В патогенезе атеросклероза и РА имеет место ряд схожих иммунологических процессов. При данных заболеваниях преобладает CD4⁺ Т-лимфоцитарная реакция. Описан общий для РА и атеросклероза генетический дефект в регуляции антигенпрезентирующего механизма МНС класс II. В качестве возможных антигенов, вызывающих Т-клеточную активацию, рассматриваются белки теплового шока, в частности типичный представитель этой группы белков – HSP 60.

Неоангиогенез – важный феномен при РА, приводящий к разрушению суставного хряща. При атеросклерозе неоангиогенез имеет значение в инвазивном росте атеросклеротической бляшки. Процессы деструкции тканей, опосредованные матриксными металлопротеазами, приводят к дестабилизации атеросклеротической бляшки при атеросклерозе и деструкции тканей сустава при РА.

Эффективная терапия РА может сопровождаться улучшением состояния сосудистого русла.

Ключевые слова: атеросклероз, ревматоидный артрит, воспаление, цитокины, неоангиогенез, белки теплового шока.

Abstract.

The results of numerous studies demonstrate the relationship between rheumatoid arthritis (RA) and atherosclerosis.

The fact of early occurrence and rapid progression of cardiovascular diseases in patients with RA is well known, but there is still no exact explanation for this phenomenon. It is clearly known that such accelerated course of the atherosclerotic process cannot be explained from the position of traditional cardiovascular risk factors. Rheumatoid arthritis can serve as a model for studying accelerated atherogenesis.

A number of similar immunological processes take place in the pathogenesis of atherosclerosis and RA. In these diseases, CD4⁺ T-lymphocytic reaction prevails. A genetic defect common to RA and atherosclerosis in the regulation of the MHC class II antigen-presenting mechanism is described. Heat shock proteins are considered as possible antigens that cause T-cell activation, in particular, a typical representative of this group of proteins – HSP 60.

Neoangiogenesis is an important phenomenon in RA that leads to the articular cartilage destruction. In atherosclerosis, neoangiogenesis is important in the invasive growth of atherosclerotic plaque. Processes of tissue destruction mediated by matrix metalloproteases result in destabilization of atherosclerotic plaque in atherosclerosis and destruction of joint tissues in RA.

Effective RA therapy can be accompanied by the improvement in the vascular bed condition.

Key words: atherosclerosis, rheumatoid arthritis, inflammation, cytokines, neoangiogenesis, heat shock proteins.

1. Особенности иммунологического ответа при РА и атеросклерозе

Пациенты с РА находятся в зоне высокого сердечно-сосудистого риска. Показано, что женщины, страдающие РА, имеют 2-3-кратное увеличение риска развития инфаркта миокарда, а риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с РА увеличен в 2 раза [1, 2]. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств, того что ускоренное прогрессирование атеросклероза и сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний является следствием в том числе иммуновоспалительных процессов при РА. Хроническое воспаление выступает в данном случае в качестве дополнительного весомого сердечно-сосудистого фактора риска. В соответствии с современными представлениями в основе таких заболеваний, как атеросклероз, рак, РА лежит хронический воспалительный процесс.

Эффективный контроль над воспалением при РА сопровождается снижением сердечно-сосудистых рисков. Так, метотрексат, препарат первой линии для лечения РА, показал благоприятное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности). Причем раннее назначение метотрексата, по-видимому, не только замедляет прогрессирование РА, но и положительно сказывается на развитии атеросклероза у этих пациентов [3]. В то же время остается неизвестно влияет метотрексат за счет снижения активности РА, либо оказывает непосредственное воздействие на патогенетические процессы атерогенеза. Соответственно возникает вопрос о механизмах способствующих ускоренному развитию атеросклероза у ревматологических пациентов. Эти механизмы могут включать изменение эндотелия под влиянием цитокинов, вторичную гиперлипидемию, гиперкоагуляцию и ряд других событий.

В иммунопатогенезе как РА, так и атеросклероза преобладает $CD4^+$ Т-лимфоцитарная реакция [4, 5], связанная с МНС класс II и обеспечивающая формирование специфического гуморального иммунитета. Этот путь включает: профессиональный фагоцит $\rightarrow CD4^+$ Т-лимфоцит

\rightarrow В-лимфоцит \rightarrow плазматическая клетка \rightarrow синтез антител. Этим путем также процессируются как антигенный материал собственные липопротеиды мембран апоптозных телец, экзогенные холестеринсодержащие гидрофобные молекулы из пищи, в том числе и компоненты мембран фагоцитированных бактерий. Установлено, что и при атеросклерозе, и при РА присутствует сходный генетический дефект – единичный полиморфизм нуклеотида А-168G в промоторной области МНС2ТА – гена кодирующего класс II трансактиватор, который регулирует экспрессию МНС класс II молекул [6]. Такие изменения в регуляции антигенпрезентирующего механизма МНС класс II могут являться причиной функциональной недостаточности механизма фаголизосомального процессинга и презентации липопротеидсодержащих антигенов, влекущей за собой измененную антигенспецифическую активацию $CD4^+$ Т-лимфоцитов, в том числе и их особых форм. При РА клонируется еще один субкласс $CD4^+$ Т-лимфоцитов – Т-хелперы тип 17 (Th17), которые способны экспрессировать цитокины ФНО- α , IL-6, IL-22 и, в первую очередь, цитокины группы IL-17, обладающие высоким провоспалительным и проапоптозным потенциалом [7, 8]. Th 17 способствуют дифференцировке остеокластов, непосредственно задействованных в резорбции костной ткани при РА [9].

В очагах атероматоза одновременно присутствуют $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты с преобладанием $CD4^+$ клеток – Т-хелперы тип 1 (Th1) [10, 11]. В непосредственной близости к ним находятся макрофаги, дендритные клетки, экспрессирующие молекулы МНС II класса [12]. В исследовании A.C. van der Wal et al. продемонстрировано высокое содержание активированных Т-лимфоцитов в нестабильных атеросклеротических бляшках [13]. У большей части (65%) пациентов с нестабильной стенокардией в атероматозных очагах был обнаружен особый подтип Т-лимфоцитов – $CD4^+$ $CD28^{null}$, с особенно выраженными провоспалительными и цитолитическими свойствами [14, 15]. Присутствие $CD4^+$ $CD28^{null}$ Т-лимфоцитов у пациентов с РА ассоциируется с агрессивным течением заболевания [16], а также с дисфункцией эндотелия и утолще-

нием комплекса интима-медиа [17].

Белки теплового шока (Heat Shock Protein (HSP)) могут выступать как возможные антигены, вызывающие активацию Т-клеток [18]. Так, HSP 60, один из типичных представителей группы белков теплового шока, обладает свойством покидать клеточное пространство и циркулировать в сосудистом русле [19-21]. У здоровых людей уровень HSP 60 коррелирует с толщиной КИМ каротид [22]. Была обнаружена ассоциация уровня циркулирующего в системном кровотоке HSP 60 с выраженностью эндотелиальной дисфункции [23].

Учитывая тот факт, что молекулы HSP различных биологических видов довольно сходны между собой, можно предположить возможность возникновения перекрестной реакции к собственным белкам теплового шока [24, 25]. Сформировавшиеся таким образом аутоантитела могут связываться с HSP 60, которые экспрессированы на эндотелии, в результате чего возникает локальное повреждение эндотелиального слоя [26, 27]. J. Zhu et al. продемонстрировали ассоциацию между присутствием в сыворотке крови аутоантитела к HSP 60 и атеросклеротическим процессом в коронарных артериях [28].

В то же время в другом исследовании не выявлена взаимосвязь между наличием аутоантител к HSP 60 и сердечно-сосудистой заболеваемостью [29]. Роль белков теплового шока, в частности HSP 60, в развитии и прогрессировании РА остается дискуссионной [30].

В то же время есть данные, что высокие уровни HSP 60 в сыворотке крови ассоциируются со снижением титров антител к *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Virus*, что может говорить о протективной роли этой группы молекул [31]. Показано, что человеческий HSP 60 может активировать В-лимфоциты мышей, что приводит к продукции IL-10, цитокина с хорошо известными противовоспалительными свойствами [32]. Другой белок из большого семейства белков теплового шока – HSP 70 в исследовании показал потенциальную способность уменьшать апоптоз кардиомиоцитов [33].

2. Неоангиогенез – важный фактор роста паннуса и атеросклеротической бляшки

Еще одной общей чертой патогенеза РА и атеросклероза является процесс неоангиогенеза, характерный в том числе для псориаза, диабетической

ретинопатии, злокачественных опухолей [34]. В патогенезе злокачественных опухолей неоваскуляризация – критический процесс, необходимый для инвазивного роста и метастазирования. Известно, что главные события при РА происходят в синовиальной оболочке, которая из тонкой в несколько слоев клеток структуры превращается в гиперпластическую ткань со способностью к инвазивному росту. Неоангиогенез – раннее событие в развитии артрита и играет важную роль в деструкции суставного хряща, костных структур [35]. При РА имеет место количественный дефект циркулирующих предшественников эндотелиоцитов, возможной причиной которого является хоуминг этих клеток в синовиальную оболочку, где они участвуют в процессе неоваскуляризации [36]. Ряд молекул влияет на процесс неоваскуляризации при РА, в частности FНО- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-15, IL-18. Имеются сообщения о возможном потенциальном использовании ингибиторов неоангиогенеза в лечении РА [37]. Процесс неоангиогенеза описан и при атеросклерозе, где он необходим для экспансивного роста атеросклеротической бляшки. С неоангиогенезом связывают такие осложнения атеросклеротической болезни, как надрыв бляшки и тромбоз сосудов [38].

3. Матриксные металлопротеазы в деструкции тканей

При РА и атеросклерозе происходит деструкция тканей, в которой важное значение имеют матриксные металлопротеазы (ММП). Это семейство внеклеточных эндопептидаз с каталитической активностью, которые способны разрушать различные белки внеклеточного матрикса [39]. При атеросклерозе ММП участвуют в инфильтрации сосудистой стенки иммунокомпетентными клетками, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, неоваскуляризации, а также участвуют в дестабилизации атеросклеротической бляшки путем деградации компонентов матрикса [40]. При РА данная группа протеолитических ферментов участвует в деструкции хрящевой и костной ткани. Главным источником ММП при РА является синовиальная оболочка, откуда эти молекулы попадают в суставную жидкость, а затем и в системный кровоток [41]. Показано, что уровень ММП в крови пациентов с РА коррелирует с тяжестью прогноза [42].

4. Значение С-реактивного протеина

С-реактивный протеин (СРП) – высокочувствительный неспецифический маркер воспаления, его концентрация может резко возрастать более чем в 1000 раз при развитии воспаления [43, 44]. Местом синтеза СРП является печень. Стимулирующее влияние оказывает IL-6. Кроме того, имеет место локальный синтез СРП, так, например, в атероматозном очаге его продуцируют гладкомышечные клетки [45]. В ряде исследований доказано значение СРП как предиктора развития атеросклероза [46], тромбоза [47], артериальной гипертензии [48], инфаркта миокарда [49], с поправкой на возраст, курение, ожирение, диабет, гиперхолестеринемию [50-52]. У пациентов с ИБС небольшое повышение СРП выше 1 мг/л является значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [53]. Известно, что повышенные уровни СРП ассоциируются с наличием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [54, 55]. В эксперименте было установлено значительное повышение экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, Е-селектина эндотелиоцитами под влиянием СРП [56]. СРП способствует активации клеток эндотелия, повышает захват макрофагами липопротеинов низкой плотности, увеличивает количество рецепторов к ангиотензину на гладкомышечных клетках [56]. Участие в активации системы комплемента по классическому пути является прямой биологической ролью СРП. Методом гибридизации *in situ* в гладкомышечных клетках и макрофагах, локализованных в атеросклеротических бляшках, выявлены m-RНК компонента комплемента C4 и СРП. В очагах атероматоза был обнаружен мембранатакающий комплекс C5-C9, ассоциированный с СРП [57]. СРП обладает свойствами увеличивать прокоагулянтный потенциал и снижать активность фибринолиза [58-61]. Повышение концентрации СРП коррелирует с экспрессией MMP 1 и MMP 10, которые участвуют в дестабилизации атеросклеротической бляшки [62]. Оказалось, что СРП – не только предиктор сердечно-сосудистых событий, но и может иметь предсказательную ценность в отношении возникновения ревматоидного воспаления в будущем у здоровых людей [63-65].

Интересно, что в научной литературе описана диаметрально противоположная позиция по отношению к роли СРП в развитии атеросклероза. Предполагается, что описанные эффекты СРП

in vitro связаны с бактериальным загрязнением используемых в исследованиях коммерческих препаратов СРП [66], а также с присутствием азидата натрия [67, 68]. В исследовании на мышах с дефицитом аплопопротеина Е не было обнаружено какого-либо проатерогенного влияния СРП [69, 70]. И даже наоборот, есть исследования, указывающие на протективную роль СРП при атеросклерозе [71], в том числе из-за влияния СРП на увеличение синтеза противовоспалительного цитокина IL-10 [72].

5. Влияние терапии РА на состояние сосудистой стенки

Общность патогенеза РА и атеросклероза нашла свое подтверждение в реальной клинической практике. Эффективный контроль над воспалением у пациентов с РА приводит к улучшению состояния сосудистого русла.

Наибольшие доказательства накоплены в отношении метотрексата – наиболее широко назначаемого базисного средства как в монотерапии, так и в комбинации. В ряде исследований было показано снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с артритом, получающих метотрексат [73-75].

Аналогичные данные получены и в отношении анти ФНО-α биологических препаратов. Показано, что терапия инфликсимабом приводила к улучшению состояния функции эндотелия, аналогичные данные получены для этанерцепта [76, 77]. Успешное лечение артрита сопровождается улучшением функционального состояния сосудов, и это не зависело от вида используемой терапии (биологическая терапия или метотрексат) [78]. Еще одна сравнительно новая группа лекарственных средств, используемых для терапии РА, – блокаторы янус-киназ, влияющие на внутриклеточную сигнальную систему. Первый представитель группы, используемый в терапии РА, – тофацитиниб. Имеются сообщения о благоприятном влиянии тофацитиниба на функцию эндотелия в культуре человеческих аортальных эндотелиоцитов, вероятно, за счет супрессии продукции цитокинов, VCAM-1, ICAM-1, ФНО-α, интерлейкина 1β (IL-1β), а также снижения ox-LDL-индуцированной цитотоксичности [79]. Глюкокортикоиды, которые, несмотря на появление новых лекарственных средств, по-прежнему довольно широко используются в терапии РА, в целом негативно влияют на углеводный, жировой

и белковый обмен, способствуя тем самым накоплению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом были получены данные о том, что снижение активности воспаления у пациентов с РА, в том числе с помощью глюкокортикоидов, в итоге приводило к улучшению липидного профиля [80].

Существуют и примеры того, что лекарственные средства, используемые для лечения атеросклероза, позитивно влияют на РА. Так, статины могут оказывать клинически значимое противовоспалительное действие при РА [81].

Заключение

1. В основе РА и атеросклероза лежат схожие иммунопатогенетические процессы.

2. Общим являются преобладание CD4⁺ Т-лимфоцитарной реакции, схожий цитокиновый профиль, неоангиогенез и деструкция тканей с участием матриксных металлопротеаз.

3. Эффективное лечение РА может сопровождается благоприятным влиянием на состояние сосудистого русла.

Литература

- Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first time acute myocardial infarction / L. M. Fischer [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004 Jan. – Vol. 93, N 2. – P. 198–200.
- The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 year / P. J. Nicola [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 412–420.
- The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / S. L. Westlake [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 295–307.
- Robertson, A.-K. L. T cells in atherogenesis. For better or for worse / A.-K. L. Robertson, G. K. Hansson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006 Nov. – Vol. 26, N 11. – P. 2421–2432.
- Choy, E. H. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis / E. H. Choy, G. S. Panayi // *N. Engl. J. Med.* – 2001 Mar. – Vol. 344, N 12. – P. 907–916.
- MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction / M. Swanberg [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005 May. – Vol. 37, N 5. – P. 486–494.
- Gaston, J. S. H. Cytokines in arthritis – the ‘big numbers’ move centre stage / J. S. H. Gaston // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008 Jan. – Vol. 47, N 1. – P. 8–12.
- Involvement of IL-17 in Fas ligand-induced inflammation / M. Umemura [et al.] // *Int. Immunol.* – 2004. – Vol. 16, N 8. – P. 1099–1108.
- IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis / S. Kotake [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999 May. – Vol. 103, N 9. – P. 1345–1352.
- Schaper, W. Collateral circulation: past and present / W. Schaper // *Basic. Res. Cardiol.* – 2009 Jan. – Vol. 104, N 1. – P. 5–21.
- Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines / J. Frostedgard [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1999 Jul. – Vol. 145, N 1. – P. 33–43.
- Kishikawa, H. Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis / H. Kishikawa, T. Shimokama, T. Watanabe // *Virchows Arch. A. Eur. J. Pathol.* – 1993. – Vol. 423. – P. 433–442.
- Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes / A. C. van der Wal [et al.] // *Heart*. – 1998 Jul. – Vol. 80, N 1. – P. 14–18.
- Perturbation of the T cell repertoire in patients with unstable angina / G. Liuzzo [et al.] // *Circulation*. – 1999 Nov. – Vol. 100, N 21. – P. 2135–2139.
- Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes / G. Liuzzo [et al.] // *Circulation*. – 2000 Jun. – Vol. 101, N 25. – P. 2883–2888.
- Expansion of unusual CD4⁺ T cells in severe rheumatoid arthritis / P. B. Martens [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997 Jun. – Vol. 40, N 6. – P. 1106–1114.
- CD4⁺ CD28[−] T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients / R. Gerli [et al.] // *Circulation*. – 2004 Jun. – Vol. 109, N 22. – P. 2744–2748.
- Maguire, M. Chaperonin 60 unfolds its secrets of cellular communication / M. Maguire, A. R. Coates, B. Henderson // *Cell. Stress Chaperones*. – 2002 Oct. – Vol. 7, N 4. – P. 317–329.
- Gupta, S. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway / S. Gupta, A. A. Knowlton // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007 Jun. – Vol. 292, N 6. – P. H3052–H3056.
- Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of British civil servants: relationship to physiological and psychosocial stress / J. Lewthwaite [et al.] // *Circulation*. – 2002 Jul. – Vol. 106, N 2. – P. 196–201.
- Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals / A. G. Pockley [et al.] // *Cell. Stress Chaperones*. – 1999 Mar. – Vol. 4, N 1. – P. 29–35.
- Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population / Q. Xu [et al.] // *Circulation*. – 2000 Jul. – Vol. 102, N 1. – P. 14–20.
- Circulating human heat shock protein 60 in the blood of healthy teenagers: a novel determinant of endothelial dysfunction and early vascular injury / J. Halcox [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. e141–e142.
- Ranford, J. C. Chaperonins in disease: mechanisms, models, and treatments / J. C. Ranford, B. Henderson // *Mol. Pathol.* – 2002 Aug. – Vol. 55, N 4. – P. 209–213.
- Wick, G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 361–403.
- Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis / M. Mayr [et al.] // *Circulation*. – 1999 Mar. – Vol. 99, N 12. – P. 1560–1566.
- Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis / H. Perschinka [et al.]

- // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003 Jun. – Vol. 23, N 6. – P.1060–1065.
28. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis / J. Zhu [et al.] // Circulation. – 2001 Feb. – Vol. 103, N 8. – P. 1071–1075.
29. Antibodies against human 60 kDa heat shock protein are not associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / V. P. van Halm [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006 May. – Vol. 65, N 5. – P. 590–594.
30. T cell response to human HSP60 and yersinia 19 kDa in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: no evidence for a causal role of these antigens in the pathogenesis / J. Zoul [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002 May. – Vol. 61, N 5. – P. 473–474.
31. Protective effect of Human Heat Shock Protein 60 suggested by its association with decreased seropositivity to pathogens / A. Steptoe [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2007 Feb. – Vol. 14, N 2. – P. 204–207.
32. Heat shock protein 60 activates B cells via the TLR4-MyD88 pathway / M. Cohen-Sfady [et al.] // J. Immunol. – 2005 Sep. – Vol. 175, N 6. – P. 3594–3602.
33. Heat shock proteins delivered with a virus vector can protect cardiac cells against apoptosis as well as against thermal or ischaemic stress / B. K. Brar [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 135–146.
34. Koch, A. E. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis / A. E. Koch // Ann. Rheum. Dis. – 2003 Nov. – Vol. 62, suppl. 2. – P. ii60–ii67.
35. Migratory potential and influence on neoangiogenesis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts / B. Zimmermann [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, suppl. 2. – P. A57.
36. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / B. Ruger [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004 Jul. – Vol. 50, N 7. – P. 2157–2166.
37. Treatment with the angiogenesis inhibitor endostatin: a novel therapy in rheumatoid arthritis / H. Matsuno [et al.] // J. Rheumatol. – 2002 May. – Vol. 29, N 5. – P. 890–895.
38. Kahlon, R. Angiogenesis in atherosclerosis / R. Kahlon, J. Shaperro, A. I. Gotlieb // Can. J. Cardiol. – 1992 Jan-Feb. – Vol. 8, N 1. – P. 60–64.
39. George, S. J. Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis / S. J. George // Curr. Opin. Lipidol. – 1998 Oct. – Vol. 9, N 5. – P. 413–423.
40. Osterud, B. Role of monocytes in atherogenesis / B. Osterud, E. Bjorklid // Physiol. Rev. – 2003 Oct. – Vol. 83, N 4. – P. 1069–1112.
41. Markedly elevated serum MMP-9 (gelatinase B) levels in rheumatoid arthritis: a potentially useful laboratory marker / B. L. Gruber [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1996 Feb. – Vol. 78, N 2. – P. 161–171.
42. Ram, M. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases / M. Ram, Y. Sherer, Y. Shoenfeld // J. Clin. Immunol. – 2006 Jul. – Vol. 26, N 4. – P. 299–307.
43. Pepys, M. B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003 Jun. – Vol. 111, N 12. – P. 1805–1812.
44. Black, S. C-Reactive protein / S. Black, I. Kushner, D. Samols // J. Biol. Chem. – 2004 Nov. – Vol. 279, N 47. – P. 48487–48490.
45. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6 / J. V. Castell [et al.] // Hepatology. – 1990 Nov. – Vol. 12, N 5. – P. 1179–1186.
46. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P. M. Ridker // Am. J. Med. – 2004 Mar. – Vol. 116, suppl. 6A. – P. 9S–16S.
47. Pepys, M. B. C-reactive protein and atherothrombosis / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // Ital. Heart. J. – 2001 Mar. – Vol. 2, N 3. – P. 196–199.
48. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H. D. Sesso [et al.] // JAMA. – 2003 Dec. – Vol. 290, N 22. – P. 2945–2951.
49. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002 Nov. – Vol. 347, N 20. – P. 1557–1565.
50. Blake, G. J. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis / G. J. Blake, P. M. Ridker // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003 Nov. – Vol. 285, N 5. – P. R1250–R1252.
51. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // Circulation. – 2003 Jan. – Vol. 107, N 3. – P. 363–369.
52. Jialal, I. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk / I. Jialal, S. Devaraj // Am. J. Cardiol. – 2003 Jan. – Vol. 91, N 2. – P. 200–202.
53. Prognostic significance of the centers for disease control / American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease / M. S. Sabatine [et al.] // Circulation. – 2007 Mar. – Vol. 115, N 12. – P. 1528–1536.
54. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity / I. Lemieux [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001 Jun. – Vol. 21, N 6. – P. 961–967.
55. Miller, M. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / M. Miller, M. Zhan, S. Havas // Arch. Intern. Med. – 2005 Oct. – Vol. 165, N 18. – P. 2063–2068.
56. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // Circulation. – 2000 Oct. – Vol. 102, N 18. – P. 2165–2168.
57. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima // Am. J. Pathol. – 2001 Mar. – Vol. 58, N 3. – P. 1039–1051.
58. Penn, M. S. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling / M. S. Penn, E. J. Topol // Circ. Res. – 2001 Jul. – Vol. 89, N 1. – P. 1–2.
59. Libby, P. Inflammation and thrombosis: the clot thickens / P. Libby, D. I. Simon // Circulation. – 2001 Apr. – Vol. 103, N 13. – P. 1718–1720.
60. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities / I. Juhan-Vague [et al.] // Circulation. – 1996 Nov. – Vol. 94, N 9. – P. 2057–2063.
61. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly The Cardiovascular Health Study / M. Cushman [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999 Mar. – Vol. 19, N 3. – P. 493–498.
62. C-Reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells / I. Montero [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006 Apr. – Vol. 47, N 7. – P. 1369–1378.
63. Masi, A. T. Do elevated levels of serum C-reactive protein predict rheumatoid arthritis in men: correlations with pre-RA

- status and baseline positive rheumatoid factors / A. T. Masi, J. C. Aldag, J. Sipes // *J. Rheumatol.* – 2001 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 2359–2361.
64. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis / M. M. J. Nielen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004 Aug. – Vol. 50, N 8. – P. 2423–2427.
 65. C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women / N. A. Shadick [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006 Dec. – Vol. 166, N 22. – P. 2490–2494.
 66. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself / M. B. Pepys [et al.] // *Circ. Res.* – 2005 Nov. – Vol. 97, N 11. – P. e97–e103.
 67. Proapoptotic, antimigratory, antiproliferative, and antiangiogenic effects of commercial C-reactive protein on various human endothelial cell types in vitro: implications of contaminating presence of sodium azide in commercial preparation / C. Liu [et al.] // *Circ. Res.* – 2005 Jul. – Vol. 97, N 2. – P. 135–143.
 68. C-reactive protein does not relax vascular smooth muscle: effects mediated by sodium azide in commercially available preparations / A. N. Swafford [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005 Apr. – Vol. 288, N 4. – P. H1786–H1795.
 69. Role of C-reactive protein in atherosclerosis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer / K. Reifenberg [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005 Aug. – Vol. 25, N 8. – P. 1641–1646.
 70. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice / G. M. Hirschfield [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005 Jun. – Vol. 102, N 23. – P. 8309–8314.
 71. Xia, D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia / D. Xia, D. Samols // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1997 Mar. – Vol. 94, N 6. – P. 2575–2580.
 72. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R / C. Mold [et al.] // *J. Immunol.* – 2002 Dec. – Vol. 169, N 12. – P. 7019–7025.
 73. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / S. L. Westlake [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 295–307.
 74. Methotrexate loaded SAE coated coronary stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary model / Y. Huang [et al.] // *Heart.* – 2004 Feb. – Vol. 90, N 2. – P. 195–199.
 75. Dixon, W. G. What effects might anti-TNF- α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF- α in cardiovascular pathophysiology / W. G. Dixon, D. P. M. Symmons // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007 Sep. – Vol. 66, N 9. – P. 1132–1136.
 76. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann [et al.] // *Circulation.* – 2002 Oct. – Vol. 106, N 17. – P. 2184–2187.
 77. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis / H. Tikiz [et al.] // *Anadolu Kardiol. Derg.* – 2010 Apr. – Vol. 10, N 2. – P. 98–103.
 78. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy / B. Galarraga [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2010 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 521–528.
 79. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells / X. Yang [et al.] // *Artif Cells Nanomed. Biotechnol.* – 2019 Dec. – Vol. 47, N 1. – P. 2775–2782.
 80. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 842–845.
 81. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial / D. W. McCarey [et al.] // *Lancet.* – 2004 Jun. – Vol. 363, N 9426. – P. 2015–2021.

Поступила 09.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004 Jan;93(2):198-200. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.09.037
2. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):412-20. doi: 10.1002/art.20855
3. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366
4. Robertson A-KL, Hansson GK. T cells in atherosclerosis. For better or for worse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Nov;26(11):2421-32. doi: 10.1161/01.ATV.0000245830.29764.84
5. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001 Mar;344(12):907-16. doi: 10.1056/NEJM200103223441207
6. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, Eriksson P, Akesson E, Jagodic M, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet.* 2005 May;37(5):486-94. doi: 10.1038/ng1544
7. Gaston JSH. Cytokines in arthritis – the ‘big numbers’ move centre stage. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):8-12. doi: 10.1093/rheumatology/kem203
8. Umemura M, Kawabe T, Shudo K, Kidoya H, Fukui M, Asano M, et al. Involvement of IL-17 in Fas ligand-induced inflammation. *Int Immunol.* 2004;16(8):1099-108. doi: 10.1093/intimm/dxh111
9. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999 May;103(9):1345-52. doi: 10.1172/JCI5703
10. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol.* 2009 Jan;104(1):5-21. doi: 10.1007/s00395-008-0760-x
11. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human

- atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999 Jul;145(1):33-43. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00011-8
12. Kishikawa H, Shimokama T, Watanabe T. Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis. *Virchows Arch A Eur J Pathol*. 1993;423:433-42. doi: 10.1007/BF01606532
13. van der Wal AC, Piek JJ, de Boer OJ, Koch KT, Teeling P, van der Loos CM, et al. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart*. 1998 Jul;80(1):14-8. doi: 10.1136/hrt.80.1.14
14. Liuzzo G, Kopecky S, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation*. 1999 Nov;100(21):2135-9. doi: 10.1161/01.cir.100.21.2135
15. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000 Jun;101(25):2883-8. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2883
16. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Jun;40(6):1106-14. doi: 10.1002/art.1780400615
17. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bartoloni Bocci E, Bistoni O, Vaudo G, et al. CD4+ CD28 - T Lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2744-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000131450.66017.B3
18. Maguire M, Coates AR, Henderson B. Chaperonin 60 unfolds its secrets of cellular communication. *Cell Stress Chaperones*. 2002 Oct;7(4):317-29. doi: 10.1379/1466-1268(2002)007<0317:cuis oc>2.0.co;2
19. Gupta S, Knowlton AA. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jun;292(6):H3052-6. doi: 10.1152/ajpheart.01355.2006
20. Lewthwaite J, Owen N, Coates A, Henderson B, Steptoe A. Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of British civil servants: relationship to physiological and psychosocial stress. *Circulation*. 2002 Jul;106(2):196-201. doi: 10.1161/01.cir.0000021121.26290.2c
21. Pockley AG, Bulmer J, Hanks BM, Wright BH. Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals. *Cell Stress Chaperones*. 1999 Mar;4(1):29-35. doi: 10.1054/csac.1998.0121
22. Xu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*. 2000 Jul;102(1):14-20. doi: 10.1161/01.cir.102.1.14
23. Halcox J, Deanfield J, Shamaei-Tousi A, Henderson B, Steptoe A, Coates ARM, et al. Circulating human heat shock protein 60 in the blood of healthy teenagers: a novel determinant of endothelial dysfunction and early vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Nov;25(11):e141-2. doi: 10.1161/01.ATV.0000185832.34992.f
24. Ranford JC, Henderson B. Chaperonins in disease: mechanisms, models, and treatments. *Mol Pathol*. 2002 Aug;55(4):209-13. doi: 10.1136/mp.55.4.209
25. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:361-403. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104644
26. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willeit J, Schett G, Xu Q, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation*. 1999 Mar;99(12):1560-6. doi: 10.1161/01.cir.99.12.1560
27. Perschinka H, Mayr M, Millonig G, Mayerl C, van der Zee R, Morrison SG, et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jun;23(6):1060-5. doi: 10.1161/01.ATV.0000071701.62486.49
28. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, Csako G, Wu H, Halcox J, et al. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation*. 2001 Feb;103(8):1071-5. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1071
29. van Halm VP, Slot MC, Nurmohamed MT, Cohen Tervaert JW, Dijkman BAC, et al. Antibodies against human 60 kDa heat shock protein are not associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):590-4. doi: 10.1136/ard.2005.038828
30. Zou J, Rudwaleit M, Thiel A, Lauster R, Braun J, Sieper J. T cell response to human HSP60 and yersinia 19 kDa in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: no evidence for a causal role of these antigens in the pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):473-4. doi: 10.1136/ard.61.5.473
31. Steptoe A, Shamaei-Tousi A, Gylfe A, Bailey L, Bergström S, Coates A, et al. Protective effect of Human Heat Shock Protein 60 suggested by its association with decreased seropositivity to pathogens. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Feb;14(2):204-7. doi: 10.1128/01.00179-06
32. Cohen-Sfady M, Nussbaum G, Pevsner-Fischer M, Mor F, Carmi P, Zanin-Zhorov A, et al. Heat shock protein 60 activates B cells via the TLR4-MyD88 pathway. *J Immunol*. 2005 Sep;175(6):3594-602. doi: 10.4049/jimmunol.175.6.3594
33. Brar BK, Stephanou A, Wagstaff MJ, Coffin RS, Marber MS, Engelmann G, et al. Heat shock proteins delivered with a virus vector can protect cardiac cells against apoptosis as well as against thermal or ischaemic stress. *J Mol Cell Cardiol*. 1999 Jan;31(1):135-46. doi: 10.1006/jmcc.1998.0857
34. Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(Suppl 2):ii60-7. doi: 10.1136/ard.62.suppl_2.ii60
35. Zimmermann B, Lefèvre S, Fischer S, Gansler J, Lehr A, Rehart S, et al. Migratory potential and influence on neoangiogenesis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 2):A57.
36. Rüger B, Giurea A, Wanivenhaus AH, Zehetgruber H, Hollemann D, Yanagida G, et al. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2157-66. doi: 10.1002/art.20506
37. Matsuno H, Yudoh K, Uzuki M, Nakazawa F, Sawai T, Yamaguchi N, et al. Treatment with the angiogenesis inhibitor endostatin: a novel therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):890-5.
38. Kahlon R, Shapero J, Gotlib AI. Angiogenesis in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 1992 Jan-Feb;8(1):60-4.
39. George SJ. Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998 Oct;9(5):413-23. doi: 10.1097/00041433-199810000-00005
40. Osterud B, Björklid E. Role of monocytes in atherogenesis.

- Physiol Rev. 2003 Oct;83(4):1069-112. doi: 10.1152/physrev.00005.2003
41. Gruber BL, Sorbi D, French DL, Marchese MJ, Nuovo GJ, Kew RR, et al. Markedly elevated serum MMP-9 (gelatinase B) levels in rheumatoid arthritis: a potentially useful laboratory marker. Clin Immunol Immunopathol. 1996 Feb;78(2):161-71. doi: 10.1006/clin.1996.0025
42. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. J Clin Immunol. 2006 Jul;26(4):299-307. doi: 10.1007/s10875-006-9022-6
43. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003 Jun;111(12):1805-12. doi: 10.1172/JCI18921
44. Black S, Kushner I, Samols D. C-Reactive protein. J Biol Chem. 2004 Nov;279(47):48487-90. doi: 10.1074/jbc.R400025200
45. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology. 1990 Nov;12(5):1179-86. doi: 10.1002/hep.1840120517
46. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med. 2004 Mar;116 Suppl 6A:9S-16S. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.006
47. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. Ital Heart J. 2001 Mar;2(3):196-9.
48. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003 Dec;290(22):2945-51. doi: 10.1001/jama.290.22.2945
49. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med. 2002 Nov;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoa021993
50. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003 Nov;285(5):R1250-2. doi: 10.1152/ajpregu.00227.2003
51. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003 Jan;107(3):363-9. doi: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c
52. Jialal I, Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. Am J Cardiol. 2003 Jan;91(2):200-2. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03110-7
53. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. Prognostic significance of the centers for disease control / American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. Circulation. 2007 Mar;115(12):1528-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649939
54. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jun;21(6):961-7. doi: 10.1161/01.atv.21.6.961
55. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2005 Oct;165(18):2063-8. doi: 10.1001/archinte.165.18.2063
56. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000 Oct;102(18):2165-8. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2165
57. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol. 2001 Mar;158(3):1039-51. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64051-5
58. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. Circ Res. 2001 Jul;89(1):1-2. doi: 10.1161/hh1301.093825
59. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation. 2001 Apr;103(13):1718-20. doi: 10.1161/01.cir.103.13.1718
60. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Circulation. 1996 Nov;94(9):2057-63. doi: 10.1161/01.cir.94.9.2057
61. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Mar;19(3):493-8. doi: 10.1161/01.atv.19.3.493
62. Montero I, Orbe J, Varo N, Belouqui O, Monreal JI, Rodríguez J, et al. C-Reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.070
63. Masi AT, Aldag JC, Sipes J. Do elevated levels of serum C-reactive protein predict rheumatoid arthritis in men: correlations with pre-RA status and baseline positive rheumatoid factors. J Rheumatol. 2001 Oct;28(10):2359-61.
64. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JWR, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004 Aug;50(8):2423-7. doi: 10.1002/art.20431
65. Shadick NA, Cook NR, Karlson EW, Ridker PM, Maher NE, Manson JE, et al. C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women. Arch Intern Med. 2006 Dec;166(22):2490-4. doi: 10.1001/archinte.166.22.2490
66. Pepys MB, Hawkins PN, Kahan MC, Tennent GA, Gallimore JR, Graham D, et al. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. Circ Res. 2005 Nov;97(11):e97-103. doi: 10.1161/01.RES.0000193595.03608.08
67. Liu C, Wang S, Deb A, Nath KA, Katusic ZS, McConnell JP, et al. Proapoptotic, antimigratory, antiproliferative, and antiangiogenic effects of commercial C-reactive protein on various human endothelial cell types in vitro: implications of contaminating presence of sodium azide in commercial preparation. Circ Res. 2005 Jul;97(2):135-43. doi: 10.1161/01.RES.0000174612.90094.f0
68. Swafford AN, Bratz IN, Knudson JD, Rogers PA, Timmerman JM, Tune JD, et al. C-reactive protein does not relax vascular smooth muscle: effects mediated by sodium azide in commercially available preparations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Apr;288(4):H1786-95. doi: 10.1152/ajpheart.00996.2004
69. Reifemberg K, Lehr H-A, Baskal D, Wiese E, Schaefer SC, Black S, et al. Role of C-reactive protein in atherogenesis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Aug;25(8):1641-6. doi:

- 10.1161/01.ATV.0000171983.95612.90
70. Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun;102(23):8309-14. doi: 10.1073/pnas.0503202102
71. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar;94(6):2575-80. doi: 10.1073/pnas.94.6.2575
72. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol*. 2002 Dec;169(12):7019-25. doi: 10.4049/jimmunol.169.12.7019
73. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366
74. Huang Y, Salu K, Liu X, Li S, Wang L, Verbeken E, et al. Methotrexate loaded SAE coated coronary stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary model. *Heart*. 2004 Feb;90(2):195-9. doi: 10.1136/hrt.2002.008169
75. Dixon WG, Symmons DPM. What effects might anti-TNF-alfa treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF-alfa in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1132-6. doi: 10.1136/ard.2006.063867
76. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002 Oct;106(17):2184-7. doi: 10.1161/01.cir.0000037521.71373.44
77. Tikiz H, Arslan O, Pirildar T, Tikiz C, Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Apr;10(2):98-103. doi: 10.5152/akd.2010.031
78. Galarraga B, Belch JFF, Pullar T, Ogston S, Khan F. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):521-8. doi: 10.3899/jrheum.090417
79. Yang X, Wan M, Cheng Z, Wang Z, Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019 Dec;47(1):2775-2782. doi: 10.1080/21691401.2019.1573740
80. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):842-5. doi: 10.1136/ard.62.9.842
81. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jun;363(9426):2015-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0

Submitted 09.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Пальгуйева А.Ю. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Лагутчев В.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Palhuyeva H.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Litvyakov A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Lagutchev V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Пальгуйева Анна Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Hanna Y. Palhuyeva.

ОГРАНИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К СТРЕССУ

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 41-53.

THE RESTRICTION OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM ACTIVITY AND THE BODY'S RESISTANCE TO STRESS

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):41-53.

Резюме.

На основании анализа монографий, результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, а также представленных на интернет – ресурсах (поисковые системы Google, Pubmed, eLIBRARY, отбор литературных источников по ключевым словам – глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы), установлено, что симпатэктомия (химическая – введение препаратов, тормозящих передачу возбуждения в синапсах симпатической нервной системы, например, гуанетидина, 6-гидроксидофамина, резерпина и др.; хирургическая – удаление симпатических ганглиев; иммунная – введение антител к фактору роста нервов) снижает резистентность организма к стрессу, поскольку значительно ослабляет ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadренальной систем, делая невозможной реализацию адаптивных эффектов гормонов их эффекторного звена в этих условиях. Установлены следующие механизмы снижения стрессоустойчивости при блокаде передачи возбуждения в адренергических синапсах: интенсификация перекисного окисления липидов и протеолиза; нарушения белкового и углеводного обмена, вызывающие появление дистрофических изменений в различных тканях; нарушение функции сердца, которое обеспечивает деятельность всех систем, осуществляющих адаптацию к стрессорным воздействиям.

Ключевые слова: устойчивость к стрессу, дефицит симпатических нервных влияний.

Abstract.

Based on the analysis of monographs, results published in physiological and medical journals, as well as presented on Internet resources (search engines Google, Pubmed, eLIBRARY, selection of literature sources by key words – glucocorticoids, thyroid hormones), it has been found out that the sympathectomy (chemical – the introduction of drugs that inhibit the transmission of excitation in the synapses of the sympathetic nervous system, for example, guanethidine, 6-hydroxydopamine, reserpine, etc.; surgical – the removal of the sympathetic ganglia; immune – the introduction of antibodies to the nerve growth factor) reduces the body's resistance to stress, since it considerably weakens the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathoadrenal systems making it impossible to implement the adaptive effects of their hormones under these conditions. The following mechanisms of decreasing stress resistance during blockade of transmission of excitation in adrenergic synapses have been established: intensification of lipid peroxidation and proteolysis, impaired protein and carbohydrate metabolism, causing the appearance of dystrophic changes in various tissues; the heart function disturbance, that ensures the activity of all systems making an adaptation to stress.

Key words: stress resistance, deficiency of sympathetic nerve effects.

Согласно классической концепции стресса Г. Селье, в формировании целостной реакции организма в ответ на воздействие экстремальных

факторов среды важное значение имеет симпатoadренальная система. При этом долговременное повышение уровня катехоламинов оказывает зна-

чительный повреждающий эффект:

- на миокард: нарушение функции и морфологии [1]; роста и развития кардиомиоцитов [2], аритмии [3], спазм коронарных сосудов и тромбообразование в них [4];

- на кровеносную систему: гиперкоагуляция (вследствие повышения уровня ингибитора активатора плазминогена), повреждение эндотелия (из-за окислительного стресса), застой крови и агрегация тромбоцитов, сужение сосудов, прогрессирование атеросклеротических изменений в их стенках. У пациентов с артериальной гипертензией, связанной с избытком катехоламинов, увеличенное сопротивление току крови и повреждение стенки кровеносных сосудов приводят к атеросклерозу [4];

- на печень: ингибирование роста ее ткани, не связанное, в отличие от ткани сердца, с влиянием адреналина на β_1 -адренорецепторы [2].

Механизмами повреждающего действия катехоламинов могут служить:

1. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение активности антиоксидантной системы, что подтверждается следующими фактами:

- стимуляцией активации ПОЛ при иммобилизационном стрессе (обездвиживание крыс зрелого и старого возраста в пластиковых пеналах на 12 часов) в опытах *in vivo* (подкожно 0,1 мг/кг адреналина – в крови и костном мозге) и *in vitro* (в культуре миелокариоцитов при их инкубации (4×10^7 клеток/мл) с адреналина гидрохлоридом ($1,6 \times 10^8$ молекул/мл) [5];

- увеличением содержания малонового диальдегида в крови на 23%, и, напротив, падением активности супероксиддисмутазы на 29% у пациентов с повышенным уровнем адреналина и норадреналина (при гестационном сахарном диабете на 64 и 52%) [6];

- повышением уровня гидроперекисей липидов в крови на 15 и 22% и, напротив, уменьшением антиоксидантной активности на 9 и 10%, активности каталазы на 6 и 4% при возрастании содержания адреналина и норадреналина у лиц с разным уровнем физической подготовленности (спортсмены высокой спортивной квалификации (на 25 и 24%) и студенты (на 64 и 17%)) в условиях применения инспираторной резистивной дыхательной нагрузки величиной $60\%P_{m_{max}}$ от максимального внутриротового давления. Концентрация малонового диальдегида в этих условиях повышалась только у студентов (на 5%). При

использовании нагрузки величиной $40\%P_{m_{max}}$ от максимального внутриротового давления уровень адреналина и норадреналина увеличивался только у студентов – на 31 и 11%. При этом содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида снижалось на 16 и 5%, что обусловлено возрастанием антиоксидантной активности и активности каталазы – на 14 и 15% [7].

2. Изменение баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов:

- в условиях ступенчатого применения возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления при использовании нагрузки величиной $40\%P_{m_{max}}$ от максимального внутриротового давления, вызывающей, как уже указывалось, повышение уровня адреналина и норадреналина только в крови у студентов (на 31 и 11%), – снижение активности α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина на 11%, величиной $60\%P_{m_{max}}$, определяющей рост концентрации адреналина и норадреналина в крови студентов (на 64 и 17%) и спортсменов (на 25 и 24%) – повышение уровня α_2 -макроглобулина и α_1 -антитрипсина на 7 и 8% у студентов и содержания только α_2 -макроглобулина (на 14%) у спортсменов, что, возможно, является ответом системы протеиназы/ингибиторы в ответ на стимуляцию протеолиза [7].

3. Ухудшение митохондриального дыхания:

- инкубация изолированных митохондрий печени свиней с норадреналином в течение 1 часа нарушает эффективность функционирования митохондриальных респираторных комплексов [8].

4. Дисбаланс гуморального иммунитета:

- при метаболическом синдроме, характеризующемся повышением содержания всех фракций катехоламинов у пациентов, особенно норадреналина, возрастает уровень фактора некроза опухолей и интерлейкинов-6. При этом обнаружена прямая корреляция между концентрацией интерлейкинов-6, с одной стороны, и повышенным уровнем артериального давления и индексом массы тела, с другой, а также между содержанием указанного показателя гуморального иммунитета и фактора некроза опухолей с усиление суточной экскреции норадреналина [9].

5. Нарушение клеточного иммунитета: при черепно-мозговой травме, сопровождающейся увеличением концентрации норадреналина и адреналина, содержание субпопуляций CD3+ (маркер зрелых лимфоцитов), CD4+ (маркер Т-хелперов), CD8+ (маркер цитотоксических

лимфоцитов), CD16+ (маркер естественных киллеров) лимфоцитов снижалось [10].

Характер влияния на органы-мишени адренергической стресс-реализующей системы определяется, в том числе интенсивностью влияний со стороны стресс-лимитирующей системы. В настоящее время развивается представление о роли йодсодержащих гормонов щитовидной железы (ЙГЩЖ) в этом процессе [11].

Если верно предположение о возможности их стимулирующего влияния на центральное звено стресс-лимитирующей системы, сделанное на основании факта об ограничении ЙГЩЖ напряженности стресс-реакции при воздействии стрессоров различной природы и сложности [12, 13], встает вопрос о последствиях влияния ограничения активности симпатoadреналовой системы на резистентность организма к стрессу. В экспериментальных условиях такая ситуация может быть смоделирована за счет десимпатизации.

Цель работы – установить воздействие снижения симпатических влияний на устойчивость организма к стрессу и проанализировать его механизмы на основании анализа данных литературы.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ монографий, результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, а также представленных на интернет – ресурсах (поисковые системы Google, Pubmed, eLIBRARY, отбор литературных источников по ключевым словам – глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы).

Результаты

Осуществление десимпатизации возможно различными методами:

1) химическим (введение препаратов, тормозящих передачу возбуждения в синапсах симпатической нервной системы);

2) хирургическим (удаление симпатических ганглиев);

3) иммунным (введение антител к фактору роста нервов) [14].

Для химической десимпатизации наиболее часто используются:

– гуанетидин – подавляет выделение норадреналина в адренергических синапсах путем

экзоцитоза, не влияя при этом на входящий ток ионов кальция через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы пресинаптической мембраны симпатических нейронов [15]. Поступает в пресинаптические окончания по механизму обратного захвата, накапливается и конкурирует с норадреналином за места для хранения в виде гранул, замещая медиатор и таким образом уменьшая его количество, способное к высвобождению. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего не действует на центральные симпатические нейроны [16];

– 6-гидроксидофамин – вызывает селективную дегенерацию катехоламинергических структур за счет 1) воздействия активных форм кислорода, образующихся как при его аутоокислении, так и в результате активации НАДФН-оксидазы; 2) ингибирования дыхательной цепи митохондрий; 3) активации микроглии, фагоцитирующей дофаминергические нейроны [17, 18];

– резерпин – стимулирует высвобождение норадреналина из везикул в пресинаптических окончаниях постганглионарных волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы с одновременным нарушением его транспорта, что быстро истощает запасы медиатора. Обладает центральным действием, приводя к снижению содержания дофамина, серотонина и других нейромедиаторов в нейронах головного мозга [19].

Ниже представлен анализ результатов влияния введения симпатолитиков на уровень катехоламинов (табл. 1).

Применение симпатолитиков изменяет не только содержание катехоламинов, но и активность ферментов, участвующих в обмене катехоламинов, ультраструктуру надпочечников:

– гуанетидин (в течение 21 дня, начиная с 1 дня жизни крысят) – замедление прироста содержания адреналина в сердце к 10-недельному возрасту. У 3- и 10-недельных десимпатизированных животных норадреналин в сердце не обнаруживался, его концентрация в крови значительно падала. Уровень адреналина в крови увеличивался у крыс обеих возрастных групп. Несмотря на это, суммарная концентрация катехоламинов в крови и у 3-, и у 10-недельных десимпатизированных крысят была значительно ниже, чем у интактных животных соответствующего возраста [26];

– гуанетидин (в течение 8 недель) – уменьшение содержания адреналина и норадреналина в надпочечниках, сердце, печени, гипоталамусе, коре больших полушарий головного мозга крыс

Таблица 1 – Влияние симпатолитиков на содержание катехоламинов в крови и органах

Препарат	Адреналин	Норадреналин	Ссылка
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг)	Нет изменения в надпочечниках	↑ на 36% в надпочечниках ↓ на 97% в предсердиях ↓ на 87% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг 2 дня)	↑ на 54% в надпочечниках	↑ на 54% в надпочечниках ↓ на 98% в предсердиях ↓ на 90% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг 7 дней)	↑ на 9% в надпочечниках	↑ на 13% в надпочечниках ↓ на 95% в предсердиях ↓ на 82% в почке	[20]
6-гидроксидофамин (внутрибрюшинно 40 мг/кг 2 инъекции с интервалом 24 часа)	Нет изменения в печени, мозговом веществе надпочечников и малом сальнике	↓ на 82% в печени в мозговом веществе надпочечников и в малом сальнике не изменялась	[21]
гуанетидин (30 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 10% в гипоталамусе ↓ на 90% в сердце	[22]
гуанетидин (40 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 12% в гипоталамусе ↓ на 100% в сердце	[22]
гуанетидин (внутрибрюшинно 30 мг/кг 14 дней)	↑ в 5 раз в крови	↓ в 3,75 раза в крови	[23]
гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг 10 дней)	-	↓ на 97% в крови	[24]
гуанетидин (нутрибрюшинно 48 мг/кг, 5 недель)		↓ на 95% в эндоневрии седалищного нерва	[25]
резерпин (0,8 мг/кг 8 дней)	-	↓ на 97% в гипоталамусе ↓ на 73% сердце	[22]
резерпин (внутрибрюшинно 5 мг/кг)	↓ на 78% в мозговом веществе надпочечников Нет изменения в печени, малом сальнике	↓ на 36% в малом сальнике ↓ на 94% в печени ↓ на 91% в мозговом веществе надпочечников	[21]

Примечание здесь и к таблице 2: «-» – данный показатель не исследовался.

на 85-95%. В крови же снижение уровня адреналина по сравнению с таковым норадреналина было большим. Концентрация предшественников катехоламинов (дофамина, дигидроксифенилаланина) и их метаболитов (метанефрина и норметанефрина) падала менее значительно и в крови, и в тканях [27];

– гуанетидин (в течение 3 месяцев) – увеличение площади среза как коркового, так и мозгового вещества надпочечников, достигающее максимума (на 58%) через 2 недели. В последующем наблюдалась тенденция к уменьшению гипертрофии, однако и через 3 месяца средняя площадь надпочечников была повышена на 18%, преимущественно за счет коркового вещества, удельная площадь которого уже через 2 недели увеличивалась на 95%. Рост площади мозгового

вещества в этот период также был максимальным – на 62%. При достижении полной десимпатизации (через 2 месяца) удельная площадь мозгового вещества становилась меньше, чем в контроле. Среди адренокортикоцитов возрастало количество светлых клеток, в мозговом веществе – эпинефроцитов. Указанные ультраструктурные изменения отражают повышение секреторной активности органа и сочетаются со скоростью гибели клеток симпатических ганглиев [28].

Влияние гуанетидина на содержание катехоламинов зависит от возраста животных. Так, его введение (подкожно по 50 мг/кг 5 дней), начиная со 2 дня постнатального онтогенеза крыс, привело не к снижению, а к увеличению уровня катехоламинов и активности ферментов тирозингидроксилазы (участвует в биосинтезе дофамина

и норадреналина, превращая тирозин в диоксифенилаланин) и дофамин-β-гидроксилазы (катализирует образование норадреналина из дофамина) в надпочечниках на 40-80% и возвращение их к исходным значениям к 3-4 неделям. Введение гуанетидина взрослым животным оказывало меньшее влияние или не оказывало такового на изученные показатели. Следовательно, обнаруженный эффект специфичен для растущего организма [29].

Далее нами было проанализировано, как дефицит симпатических влияний, вызванный введением симпатолитиков, изменяет устойчивость организма к стрессу:

- 6-гидроксидофамин (в течение 1 недели взрослым мышам) – смертность 1/3 животных уже в первые сутки социального стресса (нахождение мышей разных иерархий в одной клетке);

- гуанетидин (внутрибрюшинно по 25 мг/кг в день, начиная с момента рождения) – отказ от борьбы за доминирующее положение в группе, начиная с 4-6 недели [30];

- гуанетидин (внутрибрюшинно сразу после рождения крысят утром по 20 мг/кг в течение 3 дней, затем по 40 мг/кг утром в течение 5 дней, в такой же дозе после обеда в течение 6 дней) – ограничение подъема сывороточного уровня кортикостерона после воздействия гипоксии (газовая смесь, содержащая 12% O₂, в течение 7 дней после рождения) при отсутствии влияния на стимулированную адренкортикотропным гормоном (АКТГ) (внутрибрюшинно 20 мкг/кг за 30 минут до декапитации) продукцию кортикостерона. Гуанетидин также подавлял индуцированную гипоксией экспрессию белка StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Следовательно, химическая симпатэктомия нормализует изменение уровня кортикостерона при гипоксическом воздействии, не влияя на его стимулирование под влиянием АКТГ в этих условиях [31];

- гуанетидин (в течение 8 недель) – значительное ослабление ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем на болевую стимуляцию (однократное нанесение на бедренно-поясничную область кожи крыс механического воздействия силой 0,1 кг/с, не повреждающего кожных покровов и нижележащих тканей): менее значительные изменения со стороны центрального и периферического звеньев указанных систем; отсутствие накопления адреналина в тканях и гипоталамических структурах мозга; низкая реактивность норадренергических

систем гипоталамуса, несмотря на сохранение реактивных сдвигов во фракции дофамина [27];

- десимпатизация (крысы линии Крушинского-Молодкиной, которые при действии сильного звука развивают бурную двигательную активность, заканчивающуюся эпилептиформным судорожным припадком) – повышение чувствительности к стрессу (действие звонка), определяющее смертность 80% животных уже в первые минуты. У контрольных же крыс наблюдалось лишь нарушение движений, причем у незначительного количества животных. Следовательно, десимпатизация ослабляет регуляторные механизмы, мобилизуемые стрессовой ситуацией [30];

- гуанетидин (подкожно по 5 мг/кг 2 раза в день в течение 6 дней) – существенное снижение содержания норадреналина в моче (в 2,21 раза) при холодном стрессе (t 0-3°C в течение 24 часов) у спонтанно гипертензивных крыс, уровень адреналина при этом не изменялся. Без введения симпатолитика уровни норадреналина и адреналина в моче при стрессе повышались в 3,45 и 1,62 раза. Следовательно, блокада адренергических синапсов уменьшает мобилизацию норадреналина при стрессе [32];

- локальная химическая десимпатизация области раны кожи – замедление ремоделирования регенерата после 2 недели заживления, т.е. в тот период, когда должны начинать появляться адренергические волокна. Норадреналин и атропин при местном воздействии на рану уменьшали воспалительную реакцию и пролиферацию, стимулировали дифференцировку фибробластов, ускоряли регенерацию. Ацетилхолин и пропранолол, напротив, замедляли процесс ремоделирования регенерата [33].

Затем на основании данных литературы мы проанализировали механизмы, за счет которых химическая симпатэктомия изменяет резистентность организма к стрессу.

Влияние на синтез белка:

- изобарин (подкожно по 15 мг/кг с 1 по 16 дни жизни крысят) – уменьшение среднесуточной ДНК-синтетической активности эпителиальных клеток слизистой оболочки языка, оцениваемой по количеству меченых ядер, на 26% (с увеличением в 18 и 22 часа на 91 и 68% и снижением в 2 и 10 часов на 51 и 82%). У интактных животных максимальное значение указанного показателя наблюдалось в 2 часа, минимальное – в 22. Сред-

несуточная митотическая активность эпителиоцитов языка, исследуемая по числу к-митозов, у крысят, получавших изобарин, уменьшалась на 13% (снижалась с 10 до 14 часов на 48%, повышалась с 18 до 22 часов на 187%). У интактных животных ее максимальная величина зарегистрирована с 6 до 10 часов, минимальная – с 18 до 22 [34];

– гуанетидин (внутримышечно по 30 мг/кг с момента рождения в течение месяца) – повышение активности щелочных и кислых ДНКаз и РНКаз на 60 и 57% и на 49 и 87% в печени, увеличение активности только щелочных и кислых ДНКаз на 40 и 26% в почках, снижение активности щелочных ДНКаз и РНКаз на 42 и 28% в сердце, отсутствие изменения их активности в головном мозге. Следовательно, симпатическая нервная система имеет значение в регуляции активности нуклеаз. При этом эффект десимпатизации наиболее выражен в печени [35].

Влияние на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ):

– резерпин (в течение 5 дней) – ограничение повышения уровня малонового диальдегида (МДА) в надпочечниках крыс и отсутствие асимметрии этого показателя при левостороннем интраназальном введении окситоцина при стрессе новизны (тест открытое поле) и, особенно, при его сочетании с 48-часовой водной и пищевой депривацией. Это свидетельствует о вкладе морфо-функциональной асимметрии симпатической нервной системы в латерализацию регуляции процессов ПОЛ в парных железах [36];

– 6-гидроксидофамин (инфузия в медиальный пучок переднего мозга крыс) – повышение концентрации МДА в толстой кишке через 4 и 8 недель [37], в головном мозге через 2 недели, связанное с угнетением активности антиоксидантной системы – снижением содержания глутатиона, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [38];

– 6-гидроксидофамин (инкубация культуры крысиных клеток линии PC12, способных спонтанно дифференцироваться в нейрон-подобные клетки, в 100 мкмольном растворе) – возрастание активности лактатдегидрогеназы в 3,9 и 4,2 раза, уровня МДА в 3,3 и 3,6 раза, 8-гидроксидезоксигуанозина (основного стабильного маркера повреждения ДНК гидроксильными радикалами) в 2,6 и 2,8 раза, и, напротив, снижение содержания глутатиона в 2,2 и 2,6 раза и активности супероксиддисмутазы в 1,7 и 1,8 раза через 12 и 24

часов инкубации, но не через 6 часов [39];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 3 недель после рождения крысят) – возрастание концентрации МДА в миокарде у 6-недельных самцов на 50%, связанное с увеличением скорости Аз-ПОЛ в 2,5 раза. У самок, несмотря на увеличение последнего показателя в 2,3 раза, содержание МДА в сердце не изменялось. У 15-недельных самцов, в отличие от 6-недельных, уровень МДА в миокарде не повышался, а снижался на 34% за счет падения скорости Аз-ПОЛ в 2,2 раза. У 15-недельных самок, как и у 6-недельных, концентрация МДА в сердце не увеличивалась, однако скорость Аз-ПОЛ уменьшалась в 2,1 раза. Следовательно, дефицит симпатических влияний существенно изменяет интенсивность ПОЛ. Указанный эффект зависит от пола и возраста животных. Введение антиоксиданта α -токоферола (per os 10 мг/кг в 10% масляном растворе D,L- α -токоферолацетата на 2-3, 5-6, 10-11, 14-15 неделях жизни крыс) ограничивало стимулирующее ПОЛ действие гуанетидина у 6-недельных крыс: уровень МДА в миокарде самцов и самок был ниже в 2 и 1,7 раза, скорость Аз-ПОЛ в 4,3 и 3,3 раза. У 15-недельных самцов и самок концентрация МДА в сердце, напротив, была выше в 2,1 и 2,2 раза, как и скорость Аз-ПОЛ – в 1,5 и 1,3 раза [40].

Влияние на интенсивность протеолиза:

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 10 дней с помощью имплантированного мини-осмотического насоса) – увеличение экспрессии мРНК металлопротеиназы-13 (матриксная металлопротеиназа) и катепсина К (цистеиновая протеаза) в культуре клеток медиальных коллатеральных связок (бедренные и большеберцовые сегменты) крыс в 26 и 1,8 раза. Экспрессия тартратустойчивой кислой фосфатазы, связанной со многими цистеиновыми протеазами, не изменялась [24];

– 6-гидроксидофамин (8 мкг в физиологическом растворе, содержащем 0,02% аскорбиновой кислоты, со скоростью 1 мкл/мин в течение 4 минут в медиальный пучок переднего мозга крыс) – увеличение экспрессии мРНК катепсина X (цистеиновая протеаза) в черной субстанции через 12 часов и ее дальнейшее снижение через 24 и 48 часов. Активность же указанного фермента возрастала и через 12, и через 24 часа, возвращаясь к исходному уровню через 48 часов [41];

– 6-гидроксидофамин (инкубация клеток феохромоцитомы крыс линии PC12 в 10-100 мкмольных растворах в течение 24, 48 и 72 часов) – зависящее от времени инкубации повы-

Таблица 2 – Влияние 6-гидроксидофамина на активность протеиназ и их ингибиторов

Доза 6-гидроксидофамина	Цистатин С (ингибитор катепсина В)	Катепсин В	Катепсин Д	Каспаза-3	Ингибирование активности цистеиновых протеиназ	
					Папаиновая активность	Общая папаи- новая актив- ность
10 мкМ 24 ч	↑42%	не изменя- лась	не изменя- лась	↑22%	не изменялась	не изменялась
10 мкМ 48 ч	не изменялась	не изменя- лась	не изменя- лась	↑31%	не изменялась	не изменялась
10 мкМ 72 ч	не изменялась	↓12%	не изменя- лась	не изменя- лась	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 24 ч	↑49%	↓14%	-	↑22%	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 48 ч	↑42%	не изменя- лась	-	↑34%	не изменялась	не изменялась
25 мкМ 72 ч	↑71%	↓14%	-	не изменя- лась	не изменялась	не изменялась
50 мкМ 24 ч	↑47%	↓23%	↑86%	не изменя- лась	↓10%	↓22%
50 мкМ 48 ч	↑46%	↓11%	↑176%	↑31%	↓15%	↓22%
50 мкМ 72 ч	↑88%	↓19%	↑35%	не изменя- лась	↓8%	↓24%
100 мкМ 24 ч	не изменялась	↓49%	↑103%	-	↓14%	↓27%
100 мкМ 48 ч	не изменялась	↓47%	↑196%	-	↓22%	↓28%
100 мкМ 72 ч	↑80%	↓44%	не изменя- лась	-	↓16%	↓32%

шение экспрессии цистатина С (ингибитора цистеиновой протеазы катепсина В), приводящее к значительному снижению активности последнего (табл. 2). Нейтрализация цистатина С (инкубация с кроличьими поликлональными антителами (1:2500) в течение 1 часа) восстанавливала активность катепсина В. Активность катепсина Д (аспартазная протеаза) и таковая каспазы-3 (цистеиновая протеаза) также увеличивались после инкубации с 6-гидроксидофамином. Ингибирование указанных ферментов пепстатином А и DEVD-Cho, соответственно, снижало гибель клеток, вызванную 6-гидроксидофамином, через 48 и 72 часа. Ингибитор катепсина В CA-074 Me (инкубация с 10-100 мкмольными растворами в течение 2 часов) не оказывал подобного действия. Все указанные эффекты зависели от концентрации симпатолитика и времени инкубации [42].

Среди механизмов, за счет которых химическая десимпатизация изменяет резистентность организма к стрессу, могут быть отмечены и такие, как:

Дистрофические изменения в различных тканях:

– гуанетидин (по 70 мг/кг внутрибрюшинно, начиная с 5-суточного возраста и до 3 месяцев) – задержка роста диаметра мышечных волокон и площади сечения области нейромышечного синапса в икроножной и подошвенной мышцах крыс, раннее развитие инволютивных процессов в них [43];

– гуанетидин (по 40 мг/кг внутрибрюшинно, начиная с 2-месячного возраста, на протяжении 30 или 60 дней) – негативное влияние на метаболизм в костной ткани, приводящее к снижению массы, содержания минерального компонента, плотности и к изменению гистоморфометрических характеристик костей различных областей скелета крыс [44];

– гуанетидин (внутрибрюшинно в течение 6 недель) – увеличение размеров нейронов узловатых ганглиев половозрелых крыс через 24 часа после окончания введения, набухание и отечность перикарионов, явления гидропической дистрофии, очагового хроматолиза, гиперхроматоза ядра, достигающие максимальных проявлений уже к 14 суткам. Механизмы: 1) прямое токсическое действие гуанетидина на чувствительные

нейроны узлов, 2) реактивные дистрофические изменения нейронов узловатых ганглиев вследствие нарушения трофики тканей узла в результате десимпатизации [14].

Нарушение углеводного обмена, вследствие чего нарушается обеспечение адаптационных реакций легкодоступным источником энергии (введение 6-гидроксидофамина (внутрибрюшинно 60 мг/кг) вызывает снижение концентрации инсулина в крови мышей на 47% за счет подавления экспрессии соответствующего гена, что компенсаторно приводит к увеличению размера островков поджелудочной железы (через 35 дней после введения) и свидетельствует о долгосрочном влиянии симпатических нервов на их функцию [45]).

Влияние на сердце – орган, входящий в состав функциональных систем, обеспечивающих адаптацию организма к стрессу

– 6-гидроксидофамин (подкожно 100 мг/кг за 24 часа до воздействия) – устранение защитного влияния физического стресса (удары электрическим током через пол клетки (1 мА в течение 10 секунд с интервалами 50 секунд в течение часа) на повреждение сердца, вызванное ишемией (30 мин) и реперфузией (120 мин), заключающегося в восстановлении развиваемого давления в левом желудочке изолированного по Лангендорфу сердца, ограничении площади инфаркта [46];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение первых 3 недель постнатального онтогенеза) – снижение абсолютной массы сердца и количества кардиомиоцитов в единице массы миокарда крыс 15-недельного возраста, развивавшихся в условиях обычного двигательного режима, – на 21% в обоих случаях. У животных, развивавшихся в условиях систематической физической нагрузки (принудительное плавание со ступенчатым повышением нагрузки с 5 недели жизни), в том же возрасте дефицит симпатических нервных влияний спровоцировал более значительное уменьшение указанных показателей – соответственно на 29 и 36% [47];

– гуанетидин (подкожно по 40 мг/кг в течение 3 первых недель постнатального онтогенеза крысят) – ограничение роста индекса напряжения, рассчитываемого по электрокардиограмме, на 218% после острого эмоционально-болевого стресса (1-часовая иммобилизация крыс в плексигласовых пеналах в сочетании с аperiодическим электрокожным раздражением кожи хвоста (5 раз по 5 сек с пороговыми значениями переменного тока (4-6 В, 50 Гц)), предупреждение изменения ЧСС, амплитуды моды, моды, размаха

варьирования интервалов R-R. У десимпатизированных животных ЧСС, амплитуда моды и индекс напряжения изначально повышались на 32, 29 и 283%, мода и размах варьирования интервалов R-R снижались на 26 и 28%. Без введения гуанетидина в условиях стресса ЧСС, амплитуда моды и индекс напряжения увеличивались на 37, 16 и 268%, мода и размах варьирования интервалов R-R уменьшались на 29 и 48%. По мнению авторов, полученные данные указывают на недостаточную активацию клеточного метаболизма при стрессе у десимпатизированных животных и на исходно высокое напряжение регуляторных механизмов в этих условиях [48];

– гуанетидин (подкожно по 30 мг/кг с момента рождения крысят в течение 3 недель) – ограничение возрастных изменений ударного и минутного объемов крови, ЧСС, предупреждение формирования адаптации к систематическим мышечным нагрузкам (тренировка плаванием) – отсутствие урежения ЧСС и повышения ударного объема крови. Напротив, ЧСС увеличивалась, ударный объем крови уменьшался, что отражает снижение сократительной функции сердца в этих условиях [49];

– гуанетидин (подкожно по 30 мг/кг, начиная с момента рождения, в течение 21 суток) – снижение силы сокращения предсердий при введении 0.1, 1.0 и 10.0 децимолярных растворов серотонина при отсутствии влияния на сократительную функцию желудочков у 21-дневных животных. У 100-дневных десимпатизированных крысят серотонин увеличивал силу сокращения и предсердий, и желудочков. Следовательно, существует взаимосвязь развития адренергической и серотониновой регуляции инотропной функции сердца в постнатальном онтогенезе [50];

– хроническая десимпатизация – компенсаторное усиление парасимпатических влияний на механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы крыс, определяющее стабилизацию артериального давления [51].

Заключение

На основании анализа данных литературы установлено, что блокада передачи возбуждения в адренергических синапсах ослабляет ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, уменьшает мобилизацию норадреналина и ограничивает подъем уровня кортикостерона в крови при воздействии экстремальных факторов, вследствие чего снижа-

ет резистентность организма к стрессу, что приводит к гибели животных.

Установлены следующие механизмы снижения стрессоустойчивости под влиянием десимпатизации: активация перекисного окисления липидов и протеолиза, нарушения белкового и углеводного обмена.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019- 2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus for 2019-2020 «To study the possibility of increasing organism's stress tolerance by stimulating the central part of antistress system and reducing the activity of stress-realizing system by means of purposeful correction of the thyroid status (experimental study)».

Литература

1. MRI evaluation of regional catecholamine-producing tumor-induced myocardial injury / S. Higuchi [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2019 May. – Vol. 8, N 5. – P. 454–461.
2. Реализация трофотропного эффекта катехоламинов в культуре возбудимых и невозбудимых тканей эволюционно различающихся животных / Н. А. Пасатецкая [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2018. – Т. 104, № 5. – С. 590–599.
3. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation / T. Christ [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014 Jul. – Vol. 111, N 30. – P. 11193–11198.
4. Nambiar, V. K. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states / V. K. Nambiar, D. R. Chalappurath // *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease* / ed. A. Uçar. – London, United Kingdom, 2019. – P. 65–73.
5. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // *Казан. мед. журн.* – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 843–849.
6. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus / Q. Feng [et al.] // *Nutr. Diabetes.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 17.
7. Булатецкий, С. В. Реакция систем организма на увеличенное сопротивление дыханию в группах с разным уровнем адаптационных возможностей / С. В. Булатецкий, Ю. Ю. Бяловский // *Центр. науч. вестн.* – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 7–11.
8. Effects of endotoxin and catecholamines on hepatic mitochondrial respiration / F. Porta [et al.] // *Inflammation.* – 2009 Oct. – Vol. 32, N 5. – P. 315–321.
9. Узбекиова, Н. Р. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом / Н. Р. Узбекиова, М. А. Хужамбердиев, И. М. Таштемирова // *Рос. кардиол. журн.* – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 72–75.
10. Роль катехоламинов в развитии иммуносупрессии при тяжелой черепно-мозговой травме / Т. И. Борщикова [и др.] // *Медицина в Кузбассе.* – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–10.
11. Божко, А. П. Значение тиреоидных гормонов в предупреждении нарушений сократительной функции и антиоксидантной активности миокарда при тепловом стрессе / А. П. Божко, И. В. Городецкая // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 1998. – Т. 84, № 3. – С. 226–232.
12. Городецкая, И. В. Значение тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма / И. В. Городецкая // *Вестн. Кыргыз. гос. мед. акад. им. И. К. Ахунбаева.* – 2009. – № 1. – С. 117–118.
13. Гусакова, Е. А. Повышение йодсодержащими гормонами щитовидной железы устойчивости организма к стрессу «дефицита времени» / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // *Актуальні проблеми сучас. медицини.* – 2019. – № 4. – С. 41–50.
14. Аккуратов, Е. Г. Морфологические изменения афферентных нейронов в ранние сроки после полной химической десимпатизации / Е. Г. Аккуратов // *Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования* / под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. – Пенза, 2018. – С. 208–215.
15. Dissociation between intracellular Ca²⁺ and modulation of [3H] noradrenaline release in chick sympathetic neurons / D. A. Przywara [et al.] // *J. Physiol.* – 1991 Jun. – Vol. 437, N 1. – P. 201–220.
16. Vardanyan, R. S. Synthesis of essential drugs / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby // Amsterdam ; Boston : Elsevier, 2006. – 634 p.
17. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: The role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons / J. Rodriguez-Pallares [et al.] // *J. Neurochem.* – 2007 Oct. – Vol. 103, N 1. – P. 145–156.
18. Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии / В. Г. Кучеряну [и др.] // *Патогенез.* – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 30–34.
19. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна : Умеренков, 2012. – 1216 с.
20. Adrenal medullary adaptations and cardiovascular regulation after 6-hydroxydopamine treatment in rats / S. Kolibal-Pegher [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1994 Jul. – Vol. 48, N 2. – P. 113–120.
21. Catecholamines in paraganglia associated with the hepatic branch of the vagus nerve: effects of 6-hydroxydopamine and reserpine / M. Pinon [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1999 Feb. – Vol. 75, N 2/3. – P. 131–135.
22. Coleoni, A. H. Effects of the administration of catecholamine-depleting drugs on the thyroid function of the rat / A. H. Coleoni // *Pharmacology.* – 1972. – Vol. 8, N 4. – P. 300–310.
23. Sympathectomy-induced blood pressure reduction in adult normotensive and hypertensive rats is counteracted by enhanced cardiovascular sensitivity to vasoconstrictors / A. Vavřínová [et al.] // *Hypertens Res.* – 2019 Sep. – Vol. 42. – P.

- 1872–1882.
24. Blockade of the sympathetic nervous system degrades ligament in a rat MCL model / K. W. Dwyer [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2004 Feb. – Vol. 96, N 2. – P. 711–718.
25. Guanethidine-induced adrenergic sympathectomy augments endoneurial perfusion and lowers endoneurial microvascular resistance / D. W. Zochodne [et al.] // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 519, N 1/2. – P. 112–117.
26. Абзалов, Р. А. Амплитудно-временные характеристики дифференцированной реогаммы при десимпатизации крыс / Р. А. Абзалов, Р. Р. Нигматуллина, Р. Р. Абзалов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 116–120.
27. Белякова, Е. И. Изменение содержания серотонина в различных отделах мозга крыс при однократном и пролонгированном ноцицептивном воздействии / Е. И. Белякова // *Успехи современ. естествознания.* – 2007. – № 7. – С. 99–100.
28. Студеникина, Т. М. Морфологические изменения надпочечников крыс в условиях химической десимпатизации гуанетидином / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука, М. И. Богданова // *Морфология.* – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 116.
29. Effects of early postnatal guanethidine administration on adrenal medulla and brain of developing rats / J. Bartolomé [et al.] // *Biochemical Pharmacol.* – 1976 Nov. – Vol. 25, N 21. – P. 2387–2390.
30. Родионов, И. М. Иммунологическая и химическая десимпатизация / И. М. Родионов, В. Н. Ярыгин, А. А. Мухамедов. – Москва : Наука, 1988. – 152 с.
31. Basal and adrenocorticotropin-stimulated corticosterone in the neonatal rat exposed to hypoxia from birth: modulation by chemical sympathectomy / H. Raff [et al.] // *Endocrinology.* – 2004 Jan. – Vol. 145, N 1. – P. 79–86.
32. Effect of guanethidine, clonidine and guanfacine on urinary catecholamine excretion in cold-stressed spontaneously hypertensive rats / M. Minami [et al.] // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1982 Oct. – Vol. 32, N 5. – P. 941–944.
33. Грабовой, А. Н. Морфологические и гистохимические изменения нервного аппарата кожи при заживлении ран после локального воздействия норадреналина и ацетилхолина / А. Н. Грабовой // *Морфология.* – 1999. – Т. 115, № 3. – С. 68–72.
34. Смирнов, С. Н. Взаимодействие десимпатизации и тироксина в регуляции процессов деления эпителиоцитов языка неполовозрелых крыс / С. Н. Смирнов, Ю. Ю. Маначенко, В. В. Кострица // *Загальна патологія та патол. фізіологія.* – 2009. – Т. 4, № 2. – P. 53–57.
35. Калюнов, В. Н. Влияние фактора роста нервов, гуанетидина и их совместного применения на активность нуклеаз в тканях животных / В. Н. Калюнов, Г. П. Петрусенко, К. В. Фомиченко // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – Т. 35, № 3. – P. 117–120.
36. Чернышева, М. П. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / М. П. Чернышева, Р. И. Коваленко. – Москва : Науч. мир, 2009. – 836 с.
37. Alteration of colonic excitatory tachykinergic motility and enteric inflammation following dopaminergic nigrostriatal neurodegeneration / C. Pellegrini [et al.] // *Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 146.
38. Acupuncture inhibits oxidative stress and rotational behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rat / Y. P. Yu [et al.] // *Brain Res.* – 2010 Jun. – Vol. 1336. – P. 58–65.
39. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action / T. G. Zhu [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2012 Jan. – Vol. 506, N 2. – P. 175–179.
40. Курьянова, Е. В. Половые и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма и перекисного окисления липидов у крыс при десимпатизации и введении а-токоферола / Е. В. Курьянова, В. Ф. Савин, Д. Л. Теплый // *Изв. высш. учеб. заведений. Северо-Кавказ. регион. Естеств. науки.* – 2009. – № 3. – С. 87–91.
41. Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's Disease / A. Pišlar [et al.] // *Front Mol. Neurosci.* – 2018 Nov. – Vol. 11. – P. 412.
42. 6-Hydroxydopamine Induces Cystatin C-mediated Cysteine Protease Suppression and Cathepsin D Activation / D. C. Lee [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2007 Mar. – Vol. 50, N 4. – P. 607–618.
43. Ковригина, Т. Р. Развитие нейромышечного синапса скелетной мышцы после химической десимпатизации / Т. Р. Ковригина // *Морфология.* – 2004. – № 3. – С. 28–32.
44. Sympathectomy alters bone architecture in adult growing rats / F. Pagani [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 104, N 6. – P. 2155–2164.
45. Kvist-Reimer, M. Effects of chemical sympathectomy by means of 6-hydroxydopamine on insulin secretion and islet morphology in alloxan-diabetic mice / M. Kvist-Reimer, F. Sundler, A. Bo // *Cell Tissue Res.* – 2002. – Vol. 307, N 2. – P. 203–209.
46. Acute physical stress preconditions the heart against ischemia/reperfusion injury through activation of sympathetic nervous system / A. Imani [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019 Oct. – Vol. 113, N 3. – P. 401–408.
47. Курьянова, Е. В. Морфологические характеристики сердца и интенсивность перекисного окисления липидов в миокарде десимпатизированных крыс: модулирующие эффекты β-токоферола, физической тренировки и их сочетания / Е. В. Курьянова, Д. Л. Теплый // *Вестн. Оренбург. гос. ун-та.* – 2006. – № 10-2. – С. 384–389.
48. Курьянова, Е. В. Стресс-индуцированные изменения хронотропной функции сердца и показателей перекисного окисления липидов в миокарде крыс с дефицитом симпатических нервных влияний: модулирующие эффекты а-токоферола и физической тренировки / Е. В. Курьянова, В. Ф. Савин, Д. Л. Теплый // *Вест. Астрахан. гос. техн. ун-та.* – 2006. – № 4. – С. 266–271.
49. Нигматуллина, Р. Р. Влияние десимпатизации на насосную функцию сердца в постнатальном онтогенезе крыс / Р. Р. Нигматуллина, И. Г. Хураамшин, А. Г. Насырова // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2002. – Т. 88, № 12. – С. 1567–1577.
50. Кириллова, В. В. Фармакологическая десимпатизация изменяет реакцию инотропной функции сердца на серотонин в постнатальном онтогенезе крыс / В. В. Кириллова, Р. Р. Нигматуллина // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2007. – Т. 93, № 10. – С. 1132–1142.
51. Роль парасимпатических кардиотропных влияний в стабилизации уровня артериального давления у крыс в норме и после десимпатизации / И. М. Родионов [и др.] // *Вестн. Моск. ун-та.* – 1999. – № 3. – С. 13–17.

Поступила 08.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Higuchi S, Ota H, Ueda T, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, et al. 3T MRI evaluation of regional catecholamine-producing tumor-induced myocardial injury. *Endocr Connect*. 2019 May;8(5):454-461. doi: 10.1530/EC-18-0553.
- Pasatetskaia NA, Lopatina EV, Kipenko AV, Rubanova NS, Teyrlin VA. Realization of the trophotropic effect of catecholamines in the culture of excitable and non-excitable tissues of evolutionarily different animals. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2018;104(5):59009. (In Russ.)
- Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, et al. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jul;111(30):11193-8. doi: 10.1073/pnas.1324132111
- Nambiar VK, Chalappurath DR. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. In: Uçar A, ed. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease*. London, United Kingdom; 2019. P. 65-73. doi: 10.5772/intechopen.73738
- Meshchaninov VN, Shcherbakov DL. The effect of neurotransmitters on lipid peroxidation under immobilization stress in rats of different ages. *Kazan Med Zhurn*. 2015;96(5):843-9. (In Russ.)
- Feng Q, Lv Y, Song X, Qu H, Chen Y. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):17.
- Bulatetskii CV, Bialovskii Iulu. The response of body systems to increased breathing resistance in groups with different levels of adaptive capabilities. *Tsentr Nauch Vestn*. 2016;1(4):7-11. (In Russ.)
- Porta F, Bracht H, Weikert C, Beck M, Takala J, Brandt S, et al. Effects of endotoxin and catecholamines on hepatic mitochondrial respiration. *Inflammation*. 2009 Oct;32(5):315-21. doi: 10.1007/s10753-009-9138-y
- Uzbekova NR, Khuzhamberdiev MA. On the relationship between the activity of the sympathetic-adrenal system and mediators of immune disorders in patients with metabolic syndrome. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2014;107(3):72-5. (In Russ.)
- Borshchikova TI, Epifantseva NN, Kan SL, Filimonov SN. The role of catecholamines in the development of immunosuppression in severe traumatic brain injury. *Meditina Kuzbasse*. 2019;18(1):5-10. (In Russ.)
- Bozhko AP, Gorodetskaia IV. The importance of thyroid hormones in the prevention of impaired contractile function and antioxidant activity of the myocardium during heat stress. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 1998;84(3):226-32. (In Russ.)
- Gorodetskaia IV. The importance of thyroid hormones in the anti-stress system of the body. *Vestn Kyrgyz Gos Med Akad IK Akhunbaeva*. 2009;(1):117-8. (In Russ.)
- Gusakova EA, Gorodetskaia IV. Iodine-containing thyroid hormones increase the body's resistance to the stress of «time deficit». *Aktual'ni Problemi Suchas Meditsini*. 2019;(4):41-50. (In Russ.)
- Akkuratov EG. Morphological changes in afferent neurons in the early stages after complete chemical sympatization. V: Guliaev Glu, red. *Fundamental'nye osnovy innovatsionnogo razvitiia nauki i obrazovaniia*. Penza, RF; 2018. P. 208-15. (In Russ.)
- Przywara DA, Bhavé SV, Bhavé A, Wakade TD, Wakade AR. Dissociation between intracellular Ca²⁺ and modulation of [3H] noradrenaline release in chick sympathetic neurons. *J Physiol*. 1991 Jun;437:201-20. doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018591
- Vardanyan RS, Hruby VJ. *Synthesis of essential drugs*. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2006. 634 p.
- Rodriguez-Pallares J, Parga JA, Muñoz A, Rey P, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: The role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):145-56. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04699.x
- Kucherianu VG, Bocharov EV, Kryzhanovskii GN, Bocharova OA, Poleshchuk VV. Mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. Microglia activation. *Patogenez*. 2012;10(3):30-4. (In Russ.)
- Mashkovskii MD. *Medicines: posobie dlia vrachei*. 16-e izd, pererab, ispr i dop. Moscow, RF: Novaia volna: Umerenkov; 2012. 1216 p. (In Russ.)
- Kolibal-Pegher S, Edwards DJ, Meyers-Schoy SA, Vollmer RR. Adrenal medullary adaptations and cardiovascular regulation after 6-hydroxydopamine treatment in rats. *J Auton Nerv Syst*. 1994 Jul;48(2):113-20. doi: 10.1016/0165-1838(94)90027-2
- Piñon M, Racotta IS, Ortiz-Butron R, Racotta R. Catecholamines in paraganglia associated with the hepatic branch of the vagus nerve: effects of 6-hydroxydopamine and reserpine. *J Auton Nerv Syst*. 1999 Feb 15;75(2-3):131-5. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00184-2
- Coleoni AH. Effects of the administration of catecholamine-depleting drugs on the thyroid function of the rat. *Pharmacology*. 1972;8(4):300-10. doi: 10.1159/000136346
- Vavrinová A, Behuliak M, Bencze M, Vodička M, Ergang P, Vaněčková I, et al. Sympathectomy-induced blood pressure reduction in adult normotensive and hypertensive rats is counteracted by enhanced cardiovascular sensitivity to vasoconstrictors. *Hypertens Res*. 2019 Sep;42:1872-82.
- Dwyer KW, Provenzano PP, Muir P, Valhmu WB, Vanderby R, et al. Blockade of the sympathetic nervous system degrades ligament in a rat MCL model. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Feb;96(2):711-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00307.2003
- Zochodne DW, Huang Z, Ward KK, Low PA. Guanethidine-induced adrenergic sympathectomy augments endoneurial perfusion and lowers endoneurial microvascular resistance. *Brain Res*. 1990;519(1-2):112-7.
- Abzalov RA, Nigmatullina PP, Abzalov PP. Amplitude-time characteristics of the differentiated rheogram in sympatization of rats. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 1998;125(1):116-20. (In Russ.)
- Beliakova EI. Changes in the content of serotonin in various parts of the rat brain after a single and prolonged nociceptive action. *Uspekhi Sovremen Estestvoznaniia*. 2007;(7):99-100. (In Russ.)
- Studenikina TM, Sluka BA, Bogdanova MI. Morphological changes in the adrenal glands of rats under conditions of chemical sympathectomy with guanethidine. *Morfologiya*. 2000;117(3):116. (In Russ.)
- Bartolomé J, Bartolomé M, Seidler J, Anderson TR, Slotkin T. Effects of early postnatal guanethidine administration on adrenal medulla and brain of developing rats. *Biochem Pharmacol*. 1976 Nov;25(21):2387-90. doi: 10.1016/0006-2952(76)90033-2
- Rodionov IM, Iarygin VN, Mukhammedov AA.

- Immunological and chemical sympathization. Moscow, RF: Nauka; 1988. 152 p.
31. Raff H, Lee JJ, Widmaier EP, Oaks MK, Engeland WC. Basal and adrenocorticotropin-stimulated corticosterone in the neonatal rat exposed to hypoxia from birth: modulation by chemical sympathectomy. *Endocrinology*. 2004 Jan;145(1):79-86. doi: 10.1210/en.2003-1130
32. Minami M, Togashi H, Kurosawa M, Shimamura K, Koike Y, Saito H, et al. Effect of guanethidine, clonidine and guanfacine on urinary catecholamine excretion in cold-stressed spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*. 1982 Oct;32(5):941-4. doi: 10.1254/jjp.32.941
33. Grabovoi AN. Morphological and histochemical changes in the nervous apparatus of the skin during wound healing after local exposure to norepinephrine and acetylcholine. *Morfologiya*. 1999;115(3):68-72. (In Russ.)
34. Smirnov SN, Manachenko IuFu, Kostitca VV. Interaction of sympathization and thyroxine in the regulation of the division of epithelial cells in the tongue of immature rats. *Zagal'na Patologiya Patol. Fiziologiya*. 2009;4(2):53-7. (In Russ.)
35. Kaliunov VN, Petrusenko GP, Fomichenko KV. The effect of nerve growth factor, guanethidine and their combined use on the activity of nucleases in animal tissues. *Vopr Med Khimii*. 1989;35(3):117-20. (In Russ.)
36. Chernysheva MP, Kovalenko RI. Guidelines for functional hemispheric asymmetry. Moscow, RF: Nauch mir; 2009. 836 p. (In Russ.)
37. Pellegrini C, Fornai M, Colucci R, Tirota E, Blandini F, Levandis G, et al. Alteration of colonic excitatory tachykinergic motility and enteric inflammation following dopaminergic nigrostriatal neurodegeneration. *Neuroinflammation*. 2016;13(1):146. doi: 10.1186/s12974-016-0608-5
38. Yu Y-P, Ju W-P, Li Z-G, Wang D-Z, Wang Y-C, Xie A-M. Acupuncture inhibits oxidative stress and rotational behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rat. *Brain Res*. 2010 Jun;1336:58-65. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.020
39. Zhu T-G, Wang X-X, Luo W-F, Zhang Q-L, Huang T-T, Xu X-S, et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action. *Neurosci Lett*. 2012 Jan;506(2):175-9. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.075
40. Kurianova EV, Savin VF, Teply DL. Sex and age characteristics of heart rate variability and lipid peroxidation in rats with sympathization and administration of α -tocopherol. *Izv Vyssh Ucheb Zavedenii Severo-Kavkaz Region Estestv Nauki*. 2009;(3):87-91. (In Russ.)
41. Pišlar A, Tratnjek L, Glavan G, Živin M, Kos J. Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci*. 2018 Nov;11:412. doi: 10.3389/fnmol.2018.00412
42. Lee DC, Womble TA, Mason CW, Jackson IM, Lamango NS, Severs WB, et al. 6-Hydroxydopamine Induces Cystatin C-mediated Cysteine Protease Suppression and Cathepsin D Activation. *Neurochem Int*. 2007 Mar;50(4):607-18. doi: 10.1016/j.neuint.2006.12.
43. Kovrigina TR. Development of skeletal muscle neuromuscular synapse after chemical sympathization. *Morfologiya*. 2004;(3):28-32. (In Russ.)
44. Pagani F, Sibilia V, Cavani F, Ferretti M, Bertoni L, Palumbo C, et al. Sympathectomy alters bone architecture in adult growing rats. *J Cell Biochem*. 2008;104(6):2155-64. doi: 10.1002/jcb.21775
45. Kvist-Reimer M, Sundler F, Bo A. Effects of chemical sympathectomy by means of 6-hydroxydopamine on insulin secretion and islet morphology in alloxan-diabetic mice. *Cell Tissue Res*. 2002;307(2):203-9. doi: 10.1007/s00441-001-0496-5
46. Imani A, Parsa H, Chookalaei LG, Rakhshan K, Golnazari M, Faghihi M. Acute physical stress preconditions the heart against ischemia/reperfusion injury through activation of sympathetic nervous system. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Oct;113(3):401-408. doi: 10.5935/abc.20190189
47. Kurianova EV, Teply DL. Morphological characteristics of the heart and the intensity of lipid peroxidation in the myocardium of sympathetic rats: modulating effects of β -tocopherol, physical training and their combination. *Vestn Orenburg Gos Un-ta*. 2006;(10-2):384-9. (In Russ.)
48. Kur'yanova EV, Savin VF, Teply DL. Stress-induced changes in heart chronotropic function and lipid peroxidation parameters in the myocardium of rats with a deficiency of sympathetic nervous influences: modulating effects of α -tocopherol and physical training. *Vest Astrakhan Gos Tekhn Un-ta*. 2006;(4):266-71. (In Russ.)
49. Nigmatullina RR, Khuramshin IG, Nasyrova AG. Influence of sympathization on the pumping function of the heart in the postnatal ontogenesis of rats. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2002;88(12):1567-77. (In Russ.)
50. Kirillova VV, Nigmatullina RR. Pharmacological sympathization changes the response of the inotropic function of the heart to serotonin in the postnatal ontogenesis of rats. *Ros Fiziol Zhurn IM Sechenova*. 2007;93(10):1132-42. (In Russ.)
51. Rodionov IM, Golubinskaya VO, Borovik OS, Tarasova AS. The role of parasympathetic cardiotropic effects in the stabilization of the blood pressure level in normal rats and after sympathization. *Vestn Mosk Un-ta*. 1999;(3):13-7. (In Russ.)

Submitted 08.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Information about authors:

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General, Physical and Colloid Chemistry. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Elena A. Gusakova.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЛАВНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРОСТАТЫ В ПЕРИОДЫ ОТ ПОДРОСТКОВОГО ДО СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

ПЕТЬКО И.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 54-61.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MAIN PROSTATE GLANDS FROM JUVENILE AGE TO SENILITY

PIATSKO I.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):54-61.

Резюме.

Цель исследования – изучение изменений морфометрических показателей главных желез простаты во всех ее структурных долях в возрастном интервале от подросткового до старческого возраста.

Материал и методы. Материалом исследования послужили простаты 77 трупов мужчин, умерших в возрасте от 13 до 86 лет. Изучали высоту эпителия главных желез простаты, площадь концевых отделов желез и их просветов, форму концевых отделов желез и их просветов.

Результаты. В результате проведенного исследования были определены морфометрические показатели желез простаты, имеющие сильную корреляционную связь с возрастом: площадь концевых отделов желез, площадь просветов концевых отделов желез, высота эпителия главных желез. Показатели, отражающие форму главных желез простаты, имеют слабую связь с возрастом.

Заключение. На основании проведенного исследования можно заключить, что в качестве маркеров возрастных изменений простаты человека при морфологических исследованиях могут быть использованы площадь концевых отделов желез, площадь просветов концевых отделов желез, высота эпителия главных желез.

Ключевые слова: простата, возраст, железы, эпителий.

Abstract.

Objectives. To determine age-related changes of quantitative morphometric parameters of the main glands in all prostatic structural lobules in the range from adolescence to senility.

Material and methods. Prostates of 77 corpses of males who died at the age of 13 – 86 years served as the material for this study. The epithelium height of the main prostatic glands, acini and acinar lumina areas, shape characteristics of acini and acinar lumina in the inferioposterior, superiomedial, anteromedial and inferiolateral lobules were studied. To evaluate the shape characteristics of acini and their lumina the following parameters were considered: roundness, roundness index, and compactness index.

Results. As a result of the conducted study the morphometric parameters of the prostate glands closely correlating with age were defined, such as acini and acinar lumina areas, the epithelium height of the main prostatic glands. Indicators of shape characteristics of the main prostatic glands are slightly associated with age.

Conclusions. Based on the conducted study we can conclude that acini and acinar lumina areas, the epithelium height of the main prostatic glands can be used as markers of age-related changes of the human prostate in morphological researches. Indicators describing the shape of the main prostate glands have a weak connection with age and cannot serve as markers of age-related changes in the human prostate.

Key words: prostate, age, glands, epithelium.

Простата, как и другие железы человека смешанного генеза, с точки зрения морфологии очень сложный орган. Особенности морфологии железистой паренхимы простаты вызывают затруднения у исследователей при проведении традиционного морфометрического исследования. С одной стороны, в железистой паренхиме простаты выделяют слизистые (внутренние), подслизистые (промежуточные) и главные (наружные) железы [1]. Последние локализованы в нескольких гистотопографических долях простаты и развиваются из различных эмбриональных источников, приобретая дефинитивную, очень сложную структуру и пространственную упорядоченность своих секреторных компонентов в разные возрастные периоды развития [2, 3]. Наружные железы представляют собой сложные альвеолярно-трубчатые железы, концевые отделы которых без видимых границ переходят в простатические протоки. Эпителиальные клетки, выстилающие стенки этих альвеолярно-трубчатых совокупностей, во всех структурных долях простаты представлены одним и тем же видом эпителиальных клеток, что затрудняет дифференцировку желез простаты и простатических протоков. В анатомической и гистологической международной номенклатурах (терминологиях) нет разночтений по поводу протоковой системы желез простаты. В обоих источниках встречается один термин – простатический проток, под ним подразумевается любой выводной проток. Считается, что концевые отделы желез представляют собой расширение простатических протоков с разнообразной конфигурацией их интрацинарных полостей [4, 5]. Концевые отделы желез и их просветов имеют очень сложный контур из-за складчатости эпителиальной выстилки, которая обнаруживается вплоть до образования простатического протока. Существуют работы, где разницу в морфологии желез разных структурных долей простаты определяли при помощи линейных размеров (длина, ширина) [2, 3], что из-за сложной конфигурации желез, на наш взгляд, мало информативно. Многие проведенные исследования морфогенеза желез простаты выполнены или в целом органе, без учета различий между отдельными структурными долями простаты [4, 6], или в отдельных структурных долях простаты [7-9]. В настоящее время не существует общепринятого научного подхода к определению количественных морфометрических показателей концевых отделов главных желез простаты.

С другой стороны, определение количественных показателей для определения возрастных изменений концевых отделов желез простаты из-за упомянутой ранее сложной конфигурации желез не является достаточным для определения различий между структурными долями простаты в возрастном аспекте. Согласно современным научным представлениям, основанным на работах J.E. McNeal, выделяемые в простате структурные доли (зоны), имеют железы, которые отличаются не только размерами, но и формой [10]. Морфологический параметр анатомических объектов, определяемый как форма объекта, помогает установить наличие, а иногда и определить степень тяжести заболеваний простаты. Широко известно, что при возникновении рака простаты эпителиальные клетки реплицируются неконтролируемым образом, изменяя форму и площадь просветов [11-13]. Мы предполагаем, что определение возрастных преобразований формы желез простаты с учетом их долькового строения позволит послужить научным обоснованием для прогнозирования различных форм патологии.

Целью исследования являлось изучение изменений морфометрических показателей главных желез простаты во всех ее структурных долях в интервале от подросткового до старческого возраста.

Материал и методы

Определяли площадь и форму концевых отделов желез и их просветов, высоту эпителия, выстилающего концевые отделы желез простаты на препаратах простаты, полученных от трупов 77 мужчин подросткового, юношеского возраста, первого и второго периодов зрелого возраста, пожилого и старческого возраста (табл. 1). Исследования одобрены независимым этическим комитетом УО ВГМУ (протокол №2 от 07.05.2018с). Исследуемый материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 «О погребении и похоронном деле» в редакции закона № 2/2235 от 09.01.15. Критериями включения простат в исследуемую группу являлись: возраст мужчин от 13 до 86 лет, причины смерти, не связанные с заболеваниями мочеполового аппарата, препараты простаты симметричной формы с ровной поверхностью, плотной консистенции, без видимых узлов на разрезанных пластинах простаты. Критериями невключения пациентов в исследование являлось заключение врачей-патоло-

Таблица 1 – Распределение материала исследования в соответствии с возрастной группой

Название периода	Подростковый возраст	Юношеский возраст	Первый период зрелого возраста	Второй период зрелого возраста	Пожилой возраст	Старческий возраст
Возраст в годах	13-16	17-21	22-35	36-60	61-75	75 и выше
Число наблюдений	7	8	15	17	15	15

гоанатомов высшей (первой) квалификационной категории Витебского областного патологоанатомического бюро о наличии признаков заболеваний простаты.

Используя схему, предложенную С.Р. Wendel-Smith [14], вырезали тканевые блоки, согласно дольковому строению простаты, и заливали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы, окрашенные при помощи различных гистологических методик (гематоксилином – эозин, азокармином по Heidenhain, фукселином по Hart), изучали при помощи Leica DM 2000 с фотонасадкой (Германия). Цифровой камерой «Leica D-LUX 3» готовили микрофотографии желез простаты всех структурных долек простаты. В каждом исследуемом органе проводили измерения во всех структурных долях простаты (переднемедиальная – ПМ, верхнемедиальная – ВМ, нижнезадняя – НЗ, нижнебоковая – НБ). Проводили морфометрическое исследование, включающее измерение площади концевых отделов желез, площади их просветов, высоты эпителия, выстилающего концевые отделы желез. Оценку факторов формы концевых отделов желез и их просветов определяли, используя показатели округлости, индекс закругленности и индекс компактности [15, 16]. Показатель «округлость» определяет степень отклонения фигуры от круга. Наличие многочисленных неровностей контуров просветов желез увеличивает их периметр и уменьшает значение округлости, по этой причине использовали показатель «индекс закругленности», так как величина индекса закругленности не зависит от неровностей периметра. Показатель «индекс компактности» определяет отношение площади контура к площади его выпуклой оболочки [16].

Для статистического анализа полученные цифровые данные обработаны с использованием программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приво-

дились в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовали непараметрический метод Mann-Whitney U-test. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми. Использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Коэффициент корреляции оценивали следующим образом $r < 0,25$ – слабая корреляция, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная корреляция и $r > 0,75$ – сильная

Результаты

Значение критерия достоверности различий высоты секреторного эпителия во всех структурных долях простаты показал значимые различия ($p < 0,001$) между возрастными периодами 13-16 лет, 17-21 год, 22-35 лет, 36-48 лет, 61-74 года, а в возрастной период старше 75 лет значимые различия ($p < 0,001$) обнаружены только в верхнемедиальной и переднемедиальной долях простаты (табл. 2). Коэффициент корреляции высоты эпителия указал на умеренную прямую корреляцию в возрастные периоды 13-16 лет, 17-21 год, 22-35 лет во всех структурных долях простаты (ВМ – 0,45; НЗ – 0,4; НБ – 0,44; ПМ – 0,4) и на умеренную обратную корреляцию в возрастные периоды 36-48 лет, 61-74 года, 75 лет и выше (ВМ – -0,57; НЗ – -0,54; НБ – -0,6; ПМ – -0,61). При попарном сравнении значения критерия достоверности различий высоты секреторного эпителия выявили значимые различия между долями простаты (ВМ-НБ, ВМ-НЗ, ПМ-НЗ, ПМ-НБ ($p < 0,001$)) и не выявили достоверного различия высоты ($p > 0,001$) между парами долек (НБ-НЗ) во всех возрастных группах.

Значение критерия достоверности различий площади концевых отделов желез простаты во всех структурных долях простаты показало

Таблица 2 – Динамика изменения высоты эпителия концевых отделов желез простаты у людей разного возраста (М [1st Qu; 3rd Qu])

Возраст, лет	Дольки простаты							
	ПМ	p	НЛ	p	IP	p	SM	p
13-16	11,77 (9,28; 15,14)		13,9 (10,85; 16,74)		13,07 (10,10; 15,79)		9,05 (6,62; 12,89)	
17-21	12,95 (10,21; 16,66)	0,0000	18,05 (14,10; 23,18)	0,0000	16,05 (12,44; 19,39)	0,0000	10,33 (7,59; 14,80)	0,0000
22-36	18,20 (14,56; 23,72)	0,0000	20,82 (16,37; 25,00)	0,0000	20,24 (15,58; 24,40)	0,0000	14,94 (12,01; 21,61)	0,0000
36-60	14,68 (10,8; 17,57)	0,0025	17,07 (11,52; 20,66)	0,0000	15,36 (12,29; 20,77)	0,0000	12,56 (10,76; 14,97)	0,0000
61-74	8,13 (6,08; 10,26)	0,0000	8,9 (6,99; 11,81)	0,0000	9,64 (7,07; 11,77)	0,0000	7,11 (5,58; 9,84)	0,0000
75 и выше	4,31 (2,46; 7,19)	0,0000	8,45 (5,20; 13,90)	0,32	6,90 (4,71; 10,08)	0,0002	5,89 (3,77; 7,89)	0,0000

Таблица 3 – Динамика изменения площади концевых отделов желез простаты у людей разного возраста (М [1st Qu; 3rd Qu])

Возраст, лет	Дольки простаты							
	ПМ	p	НЛ	p-значение	НЗ	p	ВМ	p
13-16	7360 (1314; 43810)		11356 (5674; 21889)		10515 (5254; 20268)		22082 (3941; 131432)	
17-21	23134 (11559; 44590)	0,0000	25678* (12831; 49495)	0,0003	24185* (12085; 46617)	0,0000	33123 (16551; 63845)	0,0019
22-36	33102 (14664; 52472)	0,25	26843 (13646; 53234)	0,5	31143 (15654; 42408)	0,48	56432* (28787; 87852)	0,022
36-60	29792 (13198; 147224)	0,0002	42352* (33202; 85813)	0,0072	46588* (36522; 91394)	0,0001	66176 (51878; 1340832)	0,0032
61-74	26813 (11878; 42502)	0,0005	46122 (36157; 93451)	0,09	33812 (26561; 68650)	0,7	64852 (50840; 131402)	0,7
75 и выше	24473 (14433; 42651)	0,7	22337* (14620; 30127)	0,0000	22336* (14659; 30136)	0,0000	28216 (17702; 53850)	0,0000

статистически значимые различия ($p < 0,05$) между возрастными периодами 13-16 лет – 17-21 год, 22-35 лет – 36-60 лет (табл. 3). Статистически достоверные различия площади концевых отделов желез простаты между возрастными периодами 17-21 год – 22-35 лет, 61-74 года – 75 лет и старше

обнаружены только в отдельных долях простаты. Коэффициент корреляции площади концевых отделов желез простаты указал на умеренную прямую корреляцию в возрастные периоды 13-16 лет, 17-21 год, 22-35 лет во всех структурных долях простаты (НЗ – 0,42 НБ – 0,69; ПМ –

0,53, ВМ – 0,29) и умеренную обратную корреляцию во всех структурных долях простаты (НБ – -0,32 НЛ – -0,39; ПМ – -0,52, ВМ – - 0,56) на протяжении от второго периода зрелого возраста до старческого возраста. При попарном сравнении значения критерия достоверности различий площади концевых отделов желез выявили значимые различия между долями простаты (ВМ-НБ, ВМ-НЗ, ПМ-НЗ, ПМ-НБ ($p<0,001$) только в подростковом возрасте.

Критерий Манна-Уитни показал статистически достоверные различия площади просвета концевых отделов желез во всех долях простаты ($p\leq 0,05$) в подростковом и юношеском возрасте, не обнаружил изменений в юношеском и первом периоде зрелого возраста (табл. 4). Изменения площади просвета в отдельные возрастные периоды (22-35 лет, 36-60 лет, 61-74 года, 75 лет и выше) статистически достоверно отличались в отдельных структурных долях. Коэффициент корреляции площади концевых отделов желез простаты указал на умеренную прямую корреляцию в 13-16 лет, 17-21 год, 22-35 лет, 36-60 лет во всех структурных долях простаты (НЗ – 0,44, НБ – 0,43; ПМ – 0,56, ВМ – 0,37) и обратную корреляцию во всех структурных долях простаты (НЗ – -0,24; НБ – -0,3; ПМ – -0,31, ВМ – - 0,22) на протяжении от второго периода зрелого воз-

раста до старческого возраста. При попарном сравнении значения критерия достоверности различий площади просветов концевых отделов желез выявили значимые различия между долями простаты (ВМ-НБ, ВМ-НЗ, ПМ-НЗ, ПМ-НБ ($p<0,001$) и не выявили достоверного различия высоты ($p>0,001$) между парами долек (НБ-НЗ) во всех возрастных группах.

В юношеском возрасте в сравнении с подростковым и первым периодом зрелого возраста, а также во втором периоде зрелого возраста в сравнении с первым периодом зрелого возраста в некоторых структурных долях простаты установлены изменения формы просветов желез согласно показателям «округлость», «индекс закругленности», «индекс компактности» ($p\leq 0,05$, табл. 5). Изменений формы просветов концевых отделов желез разных структурных долек простаты между возрастными периодами 36-60 лет, 61-74 года, 75 лет и выше обнаружено не было. Возрастные изменения округлости концевых отделов желез установлены в пожилом и старческом возрасте по сравнению со вторым периодом зрелого возраста ($p\leq 0,05$).

Обсуждение

Существуют данные о возрастной зави-

Таблица 4 – Динамика изменения площади просветов концевых отделов желез простаты у людей разного возраста (М [1st Qu; 3rd Qu])

Возраст, лет	Дольки простаты							
	ПМ	р	НБ	р	НЗ	р	ВМ	р
13-16	2231 (910; 4492)		3681 (1503; 7414)		3718 (1518; 7488)		5520 (2758; 10640)	
17-21	7345 (4013; 16027)	0,0002	6677 (3648; 14570)	0,013	6745 (3685; 14717)	0,01	8812 (4091; 20475)	0,000
22-36	8624 (4224; 21157)	0,3	8563 (4641; 18533)	0,4	8094 (4422; 17661)	0,4	9300 (3720; 26062)	0,27
36-60	11030 (5273; 24220)	0,5	14560 (6961; 31970)	0,03	132036 (6328; 29064)	0,21	18928 (9049; 41561)	0,007
61-74	6618 (3164; 14531)	0,025	11356 (5429; 24936)	0,31	9927 (14746; 21797)	0,04	15331 (7329; 33664)	0,29
75 и выше	4566 (2183; 10026)	0,1	7445 (3559; 16348)	0,09	4963 (2373; 1898)	0,001	10578 (5057; 23228)	0,12

Таблица 5 – Динамика изменения формы концевых отделов желез простаты у людей разного возраста (М [1st Qu; 3rd Qu])

		Округлость		Индекс закругленности		Индекс компактности	
Подростковый возраст	ПМ	0,87 (0,77;0,90)		0,72 (0,55;0,82)		0,97 (0,97;0,98)	
	ВМ	0,87 (0,78;0,91)		0,58 (0,44;0,82)		0,98 (0,96;0,99)	
	НЛ	0,76 (0,66;0,87)		0,62 (0,49;0,74)		0,96 (0,93;0,99)	
	НЗ	0,83 (0,71;0,91)	0,95	0,69 (0,52;0,88)		0,97 (0,92;0,99)	
Юношеский возраст	ПМ	0,87 (0,69;0,92)	0,89	0,57 (0,49;0,71)	0,002	0,97 (0,94;0,98)	0,98
	ВМ	0,86 (0,75;0,88)	0,45	0,46 (0,34;0,66)	0,000	0,81 (0,73;0,92)	0,75
	НЛ	0,75 (0,61;0,89)	0,31	0,61 (0,48;0,7)	0,23	0,97 (0,95;0,99)	0,6
	НЗ	0,83 (0,70;0,94)	0,0000	0,56 (0,39;0,73)	0,03	0,97 (0,96;0,97)	0,36
Первый период зрелого возраста	ПМ	0,82 (0,69;0,89)	0,8	0,6 (0,4840;0,74)	0,2	0,97 (0,95;0,98)	0,89
	ВМ	0,78 (0,66;0,87)	0,045	0,62 (0,5;0,77)	0,008	0,96 (0,9;0,98)	0,96
	НЛ	0,72 (0,66;0,81)	0,9	0,59 (0,48;0,72)	0,71	0,97 (0,92;0,98)	0,56
	НЗ	0,73 (0,67;0,82)	0,26	0,56 (0,42;0,66)	0,9	0,95 (0,92;0,97)	0,4
Второй период зрелого возраста	ПМ	0,82 (0,69;0,89)	0,8	0,56 (0,42;0,61)	0,23	0,98 (0,95;0,98)	0,8
	ВМ	0,78 (0,66;0,87)	0,91	0,52 (0,42;0,63)	0,009	0,95 (0,77;0,99)	0,9
	НЛ	0,72 (0,57;0,88)	0,8	0,59 (0,48;0,73)	0,61	0,96 (0,92;0,97)	0,63
	НЗ	0,73 (0,65;0,82)	0,45	0,59 (0,45;0,63)	0,2	0,95 (0,92;0,97)	0,21
Пожилой возраст	ПМ	0,72 (0,51;0,78)	0,003	0,47 (0,38;0,53)	0,000	0,95 (0,92;0,97)	0,9
	ВМ	0,6 (0,4;0,76)	0,000	0,48 (0,35;0,49)	0,006	0,95 (0,94;0,96)	0,26
	НЛ	0,65 (0,47;0,82)	0,0009	0,45 (0,48;0,72)	0,022	0,95 (0,93;0,97)	0,4
	НЗ	0,6 (0,4;0,76)	0,001	0,49 (0,48;0,69)	0,01	0,98 (0,96;0,98)	0,8
Старческий возраст	ПМ	0,7 (0,49;0,78)	0,071	0,51 (0,49;0,7)	0,3	0,97 (0,95;0,98)	0,81
	ВМ	0,61 (0,41;0,8)	0,65	0,5 (0,4;0,68)	0,14	0,96 (0,94;0,97)	0,78
	НЛ	0,66 (0,59;0,86)	0,98	0,59 (0,48;0,73)	0,3	0,98 (0,94;0,98)	0,93
	НЗ	0,60 (0,38;0,81)	0,98	0,58 (0,4;0,84)	0,09	0,97 (0,95;0,98)	0,86

симости показателя высоты эпителия, выстилающего концевые отделы главных желез во всех структурных долях простаты от возрастной группы 13-16 лет до группы 75 лет и старше. Эпителий простаты достигает наибольшего морфофункционального развития в период 20-45 лет [2, 3, 7, 8] во всех структурных долях простаты, а его инволюционные изменения начинаются во втором периоде зрелого возраста.

В результате анализа данных можно заключить, что показатель площади поверхности концевых отделов желез во всех структурных долях простаты характеризуется четкой и плавной возрастной динамикой во всех изученных периодах жизни с отрицательной корреляционной связью с возрастом. Показатель достигает максимальных значений в возрастной группе первого периода зрелого возраста, после чего начинает прогрессивно снижаться. Обнаруженные возрастные отличия площади концевых отделов желез в разных структурных долях простаты согласуются с данными исследований в целом по простате, проведенных без учета долькового строения органа [6]. Аналогичная динамика была отмечена и для показателей площади просвета концевых отделов желез.

Существуют явные морфологические отличия строения сравниваемых структурных долек простаты [9], а по нашим данным и в возрастном аспекте.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования были определены количественные морфометрические параметры во всех структурных долях простаты, характеризующиеся выраженной возрастной динамикой и сильной корреляционной связью с возрастом, которые могут быть использованы в морфологических исследованиях в качестве маркера возрастной инволюции простаты. К ним относятся: площадь концевых отделов желез, площадь просветов концевых отделов желез, высота эпителия главных желез. Показатели, описывающие форму главных желез простаты, имеют слабую связь с возрастом и не могут являться маркерами возрастных изменений простаты человека.

Литература

1. Быков, В. Л. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас : учеб. пособие / В. Л. Быков, С. И. Юшканцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 296 с.
2. Будник, А. Ф. Морфология стромы простаты человека и её динамика в постнатальном онтогенезе / А. Ф. Будник, А. Х. Урусамбетов, О. Е. Богатырева // Морфол. вед. – 2011. – № 4. – С. 19–23.
3. Паренхима простаты в возрастном аспекте / А. Ф. Будник [и др.] // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2011. – Т. 23, № 3. – С. 70–73.
4. Стереоморфологический подход к изучению микроанатомических структур простаты человека / Р. Л. Устенко [и др.] // Вісн. проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 213–218.
5. Epstein, J. I. Biopsy Interpretation of the Prostate / J. I. Epstein. – 6th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams, 2020. – 436 p.
6. Микроморфология возрастных изменений простаты человека / Ю. Д. Алексеев [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. – 2016. – Т. 6, № 12. – С. 1613–1616.
7. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate / M. A. Babinski [et al.] // BJU Int. – 2003 Oct. – Vol. 92, N 6. – P. 592–596.
8. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate / M. A. Chagas [et al.] // BJU Int. – 2002 May. – Vol. 89, N 7. – P. 699–702.
9. Андрейчиков, А. В. Сравнительная гистотопографическая характеристика центральной и переходной долек предстательной железы / А. В. Андрейчиков, Н. С. Горбунов, М. А. Фирсов // Фундам. исслед. – 2004. – № 1. – С. 98–99.
10. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate / J. E. McNeal // Prostate. – 1981. – Vol. 2, N 1. – P. 35–49.
11. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma / J. I. Epstein [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005 Sep. – Vol. 29, N 9. – P. 1228–1242.
12. Multifeature prostate cancer diagnosis and Gleason grading of histological images / A. Tabesh [et al.] // IEEE Trans. Med. Imaging. – 2007 Oct. – Vol. 26, N 10. – P. 1366–1378.
13. Sparks, R. Explicit shape descriptors: Novel morphologic features for histopathology classification / R. Sparks, A. Madabhushi // Med. Image Anal. – 2013 Dec. – Vol. 17, N 8. – P. 997–1009.
14. Wendell-Smith, C. Terminology of the prostate and related structures / C. Wendell-Smith // Clin. Anat. – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 207–213.
15. Худоерков, Р. М. Методы компьютерной морфометрии в нейроморфологии : учеб. пособие / Р. М. Худоерков. – Москва : Науч. центр неврологии РАМН, 2014. – 53 с.
16. Петько, И. А. Применение программы анализа изображений для определения формы просветов биологических объектов на примере желез простаты человека / И. А. Петько, А. К. Усович // Журн. анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 89–95.

Поступила 31.08.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Bykov VL, Iushkantseva SI. Histology, cytology and embryology. Atlas: ucheb posobie. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 296 p. (In Russ.)
2. Budnik AF, Urusbambetov AKh, Bogatyreva OE. Morphology of the human prostate stroma and its dynamics in postnatal ontogenesis. Morfol Ved. 2011;(4):19-23. (In Russ.)
3. Budnik AF, Urusbambetov AKh, Bogatyreva OE, Nersesyan NA. Parenchyma of the prostate in the age aspect. Med Vestn Sever Kavkaza. 2011;23(3):70-3. (In Russ.)
4. Ustenko RL, Sherstiuk OA, Svintitskaia NL, Piliugin AV, Fedotenkova NN. Stereomorphological approach to the study of microanatomical structures of the human prostate. Visn Problem Biologii Meditsini. 2013;2(2):213-8. (In Russ.)
5. Epstein JI. Biopsy Interpretation of the Prostate. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2020. 436 p.
6. Alekseev IuD, Savenkova EN, Efimov AA, Raikova KA, Ivakhina SA. Micromorphology of age-related changes in the human prostate. Biul Med Internet-Konf. 2016;6(12):1613-6. (In Russ.)
7. Babinski MA, Chagas MA, Costa WS, Sampaio FJ. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate. BJU Int. 2003 Oct;92(6):592-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04433.x
8. Chagas MA, Babinski MA, Costa WS, Sampaio FJB. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate. BJU Int. 2002 May;89(7):699-702. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02724.x
9. Andreichikov AV, Gorbunov NS, Firsov MA. Comparative histotopographic characteristics of the central and transitional lobules of the prostate gland. Fundam Issled. 2004;(1):98-9. (In Russ.)
10. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.
11. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228-42. doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
12. Tabesh A, Teverovskiy M, Pang H-Y, Kumar VP, Verbel D, Kotsianti A, et al. Multifeature prostate cancer diagnosis and Gleason grading of histological images. IEEE Trans Med Imaging. 2007 Oct;26(10):1366-78. doi: 10.1109/TMI.2007.898536
13. Sparks R, Madabhushi A. Explicit shape descriptors: Novel morphologic features for histopathology classification. Med Image Anal. 2013 Dec;17(8):997-1009. doi: 10.1016/j.media.2013.06.002
14. Wendell-Smith C. Terminology of the prostate and related structures. Clin Anat. 2000;13(3):207-13. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(2000)13:3<207::AID-CA9>3.0.CO;2-9
15. Khudoerikov RM. Methods of computer morphometry in neuromorphology: ucheb posobie. Moscow, RF: Nauch tsentr nevrologii RAMN; 2014. 53 p. (In Russ.)
16. Petko IA, Usovich AK. Application of an image analysis program to determine the shape of the lumens of biological objects on the example of human prostate glands. Zhurn Anatomii Gistopatologii. 2019;8(3):89-95. (In Russ.)

Submitted 31.08.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Петько И.А. – старший преподаватель кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-0798>.

Information about authors:

Piatsko I.A. – senior lecturer of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-0798>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анатомии человека. E-mail: irina.petko.75@mail.ru – Петько Ирина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Human Anatomy. E-mail: irina.petko.75@mail.ru – Iryna A. Piatsko.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19

ЗЕМКО В.Ю.¹, НИКИТИНА Е.В.¹, ДЗЯДЗЬКО А.М.²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 62-69.

FEATURES OF CLINICAL COURSE AND INTENSIVE THERAPY OF SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

ZIAMKO V.Y.¹, NIKITSINA K.V.¹, DZYADZKO A.M.²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):62-69.

Резюме.

Цель – установить особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19. Материал и методы. Проведено исследование результатов обследования и лечения 30 пациентов с пневмонией тяжелого течения коронавирусной и 30 – бактериальной этиологии.

Результаты. Для пациентов с пневмонией при COVID-19 была характерна лимфопения, гипергликемия, гипопро-теинемия, статистически значимо более высокий показатель С-реактивного белка и креатинина. Острый респираторный дистресс-синдром осложнил течение пневмонии при COVID-19 в более половины случаев (66,7%), причем низкий респираторный индекс (219,8 [103,6-235]) указывал на более тяжелое течение заболевания. Интерлейкин-6 как маркер цитокинового шторма был выше в 2,5 раза нормы при вирусной пневмонии ($p<0,05$). Повышенный лактат, интерлейкин-6 и лимфопения коррелировали с летальным исходом ($r=0,69$, $r=0,57$, $r=0,5$, $p<0,05$). Наиболее частыми схемами антибактериальной терапии были меропенем и левофлоксацин или цефепим, и левофлоксацин – по 10 случаев (33,3%). В большинстве случаев прон-позиция в течение 8 часов позволила улучшить показатели оксигенации крови в среднем в 1,6 раза, $p<0,05$. На 5-е сутки у пациентов нормализовалась температура, улучшились показатели лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, а также оксигенации крови и КТ-картина легких при интенсивной терапии, включающей антибактериальную, гормональную терапию и гидроксихлорохин ($p<0,05$).

Заключение. Лимфопения, повышенные уровни креатинина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, лактата, гипергликемия, гипопро-теинемия, низкий респираторный индекс были характерны для более тяжелого течения заболевания. Высокий уровень лактата, интерлейкина-6 и лимфопения коррелировали со смертностью.

Комплексная интенсивная терапия, включающая прон-позицию, лечение гидроксихлорохином, а также гормональную терапию, позволила улучшить результаты лечения пациентов с пневмонией при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, бактериальная пневмония, тяжелое течение, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Abstract.

Objectives. To establish special features of clinical course and intensive therapy of severe pneumonia in coronavirus infection.

Material and methods. A study of the results of examination and treatment of 30 patients with severe pneumonia of coronavirus and 30 of bacterial etiology was conducted.

Results. Patients with COVID-19 pneumonia were characterized by lymphopenia, hyperglycemia, hypoproteinemia, a

statistically significantly higher level of C-reactive protein and creatinine. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicated the course of COVID-19 pneumonia in more than half of cases (66.7%) with a low respiratory index (219.8 [103.6-235]) indicating a more severe course of the disease. Interleukin-6 as a marker of the cytokine storm was 2.5 times higher than the norm in viral pneumonia ($p<0.05$). Elevated lactate, interleukin-6 and lymphopenia correlated with lethal outcome ($r=0.69$, $r=0.57$, $r=0.5$, $p<0.05$).

The most common antibiotic therapy schemes were meropenem and levofloxacin or cefepime and levofloxacin – 10 cases each (33.3%). In most cases prone-position during 8 hours allowed to improve 1.6 times, $p<0.05$ blood oxygenation on the average. On the 5th day the patients returned to normal temperature, their leukocyte count, C-reactive protein, and blood oxygenation and CT scan of the lungs improved after intensive therapy including antibacterial, hormonal therapy and hydroxychloroquine ($p<0.05$).

Conclusions. Lymphopenia, elevated levels of creatinine, C-reactive protein, interleukin-6, lactate, hyperglycemia, hypoproteinemia, and a low respiratory index were characteristic of a more severe course of the disease. High levels of lactate, interleukin-6, and lymphopenia correlated with mortality.

Complex intensive therapy, including prone-position, treatment with hydroxychloroquine as well as hormone therapy allowed to improve the results of treatment of patients with COVID-19 pneumonia.

Key words: COVID-19, viral pneumonia, bacterial pneumonia, severe course, the department of resuscitation and intensive therapy.

Внегоспитальные пневмонии играют большую роль в социально-экономическом аспекте для всех стран мира, так как являются довольно частой причиной госпитализации и развития хронических заболеваний, приводящих к ограничению трудоспособности [1]. Следует отметить, что летальность при пневмониях в среднем колеблется в пределах 10%, однако при тяжелом течении пневмонии летальность достигает 70% [2, 3].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием неотложной медицинской помощи пациентам. В настоящее время сведения об эпидемиологии, особенностях клинического течения, профилактике и интенсивной терапии данного заболевания ограничены. Коронавирусы представляют собой большое семейство вирусов, способных вызывать целый ряд заболеваний у людей: от распространенной простуды до тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4]. Известно, что двусторонняя пневмония стала наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта COVID-19. В свою очередь, в 3-4% случаев ОРДС усугубляет течение пневмонии, зачастую приводя к летальному исходу [5].

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе A/H1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно его развитие. В свою оче-

редь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия ОРДС [5-7].

До сих пор остается неясным причины тяжелого течения у ряда пациентов, приводящие к полиорганной недостаточности и, как следствие, неблагоприятному исходу заболевания. Многие аспекты патогенеза COVID-19 нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов. Высказываются предположения о возможном значении при тяжелом поражении легких и других органов цитокинового шторма и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [8, 9].

Большинство международных организаций рекомендуют использовать только патогенетическую и симптоматическую терапию тяжелой COVID-19, однако многие страны начали применять потенциально действующие на SARS-CoV-2 лекарственные средства (хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, фавиравир, ремдесивир, тоцилизумаб, плазма реконвалесценто- и другие) в рамках экспериментальной терапии по жизненным показаниям у тяжелых пациентов с COVID-19 или клинических исследований. В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрированы и внедрены в клиническую практику лечения COVID-19 хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, тоцилизумаб, плаз-

ма реконвалесцентов. Более того, позиция ряда авторов – использовать лекарственные средства только на ранних сроках инфекции. Тем не менее, в настоящее время доказательных данных об эффективности различных лекарственных средств при COVID-19 инфекции недостаточно [10].

Цель исследования – установить особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 инфекции.

Материал и методы

Проведено исследование результатов клинического и лабораторного обследования, а также лечения 30 пациентов с внегоспитальной пневмонией тяжелого течения при COVID-19. РНК коронавируса SARS-CoV-2 идентифицирована методом полимеразной цепной реакции у всех пациентов из носоглотки и/или ротоглотки, двукратный положительный результат серологических тестов с интервалом в 24 часа имели 23 (78%) пациента. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки определяли участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла». Сопутствующая бактериальная инфекция при поражении легких у пациентов с COVID-19 исключалась на основании отсутствия роста микрофлоры по результатам микробиологического исследования биологических жидкостей пациентов. Лабораторные данные пациентов с пневмонией при COVID-19 сравнивали с группой пациентов с пневмонией бактериальной этиологии, подтвержденные положительными результатами микробиологического исследования. Наиболее часто у пациентов с бактериальной пневмонией из мокроты выделяли *Acinetobacter* spp. (31%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Staphylococcus aureus* (17%), другие микроорганизмы составили 11%.

Пациенты с COVID-19 находились на лечении в ОРИТ УЗ «Витебская областная клиническая больница» за период март-июнь 2020 года, пневмонией бактериальной этиологии – за 2019 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По степени тяжести согласно критериям IDSA/ATS (Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society) все пациенты имели пневмонию тяжелого течения, которая проявлялась тяжелым интоксикационным синдромом, гемодинамическими изменениями, выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками сепсиса, септического шока, характеризовалась неблагоприятным прогнозом и требовала проведения интенсивной терапии.

Пациентам с пневмонией при COVID-19 проводилась интенсивная терапия согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [11-16], с бактериальной – согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пневмоний, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь [17]. Диагностика и интенсивная терапия тяжелой дыхательной недостаточности с развитием ОРДС, а также интенсивная терапия септического шока осуществлялись на основании использования Клинического протокола, утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 №48 [18].

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием электронных таблиц Excel 7 («Microsoft», США) и аналитического пакета Statistica (Version 10-Index, лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc., США). Статистическую значимость между несвязанными группами оценивали по критерию Манна-Уитни, между связанными выборками – по критерию Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего 25-го (LQ) и верхнего 75-го квартилей (UQ). Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена. Расчет отношения шансов позволил выявить количество случаев, когда событие произошло, к числу случаев, когда событие не произошло. Значения принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты с пневмонией при COVID-19

Таблица 1 – Характеристика включенных в исследование пациентов

Группа	Вирусные пневмонии	Бактериальные пневмонии
Возраст, лет	65,8±16,2	64,3±14,2
Соотношение мужчин/женщин	18 (60%) / 12 (40%)	21 (70%) / 9 (30%)

нуждались в проведении респираторной поддержки: инсуффляция увлажненного кислорода проводилась 76,7%, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 23,3% пациентов. Средняя длительность лечения в стационаре составила $15,7 \pm 14,8$ дней, в ОРИТ – $12,2 \pm 6,1$ дней.

Оценивались клинические и лабораторные данные пациентов при поступлении в стационар обеих групп. Сухой кашель имели 70% пациентов, одышку – 96,7%. Средняя температура тела составила $36,8 [36,6-37,5]^{\circ}\text{C}$, степень насыщения гемоглобина крови кислородом 85 [79-90]% без кислородной поддержки. Оценивалось наличие сопутствующей патологии при пневмонии, вызванной коронавирусом, при этом наиболее часто пациенты имели ишемическую болезнь сердца – 19 (63,3%), ожирение – 12 (40%), артериальную

гипертензию – 8 (26,7%), сахарный диабет – 5 (16,7%). Острый респираторный дистресс-синдром осложнил течение пневмонии в 20 случаях (66,7%), сепсис развился в 4 случаях (13,3%), острое повреждение почек – в 13 (43,3%). Общая характеристика лабораторных данных пациентов с пневмонией при COVID-19 и бактериальной пневмонией представлена в таблице 2.

При бактериальной пневмонии ишемическую болезнь сердца имел 21 пациент (70%), хроническую обструктивную болезнь легких – 6 (20%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 (10%).

Для пациентов с бактериальной пневмонией был характерен лейкоцитоз, в то время как при пневмонии, вызванной коронавирусом, количество лейкоцитов в крови статистически зна-

Таблица 2 – Характеристика лабораторных данных пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией

Показатель	Результат, Ме; LQ-UQ	
	Вирусная пневмония	Бактериальная пневмония
Температура, $^{\circ}\text{C}$	36,8 [36,6-37,5]	37,3 [36,8-37,8]
Лейкоцитарная формула		
Лейкоциты, $10^9 / \text{л}^*$	10,2 [6,3-16,2]	11,1 [7,7-18,4]
Палочкоядерные нейтрофилы, %*	8 [2-20]	7 [3-16,5]
Сегментоядерные нейтрофилы, %*	71 [61-77]	80 [68,25-84,5]
Лимфоциты, %*	10 [4-18]	21 [9-28]
Моноциты, %*	11 [2-10]	3,5 [1-6]
Биохимический анализ крови		
Глюкоза, ммоль/л*	7 [4,9-8,1]	5 [3,6-6,5]
Мочевина, ммоль/л	7,7 [6,3-11,5]	8,0 [5,2-13,5]
Креатинин, мкмоль/л*	0,105 [0,078-0,137]	0,086 [0,067-0,115]
АЛТ, Е/л	30 [19-58]	36 [21-62]
АСТ, Е/л	48 [32-59]	49 [34-69]
Общий белок, г/л*	61 [52-67]	56 [50-68]
С-реактивный белок, мг/л*	77,3 [42,1-128,5]	60 [57,12-62,7]
Коагулограмма		
АЧТВ, с	33 [29-35]	33 [28-36]
Д-димеры, нг/мл	1061,5 [552,3-1605,5]	1103 [489-1403]
Фибриноген, г/л*	5,9 [5,1-8,0]	6,5 [4,2-9,0]
Анализ газов крови и ее кислотно-щелочного состояния		
Степень насыщения гемоглобина крови кислородом при FiO_2 21%, %	85 [79-90]	93 [86-96]
% ИВЛ	23,3%	24,2%
FiO_2 , %*	45 [30-50]	21 [21-30]
PaO_2 , мм.рт.ст.*	76,9 [64,4-94,6]	77 [62-97,8]
Респираторный индекс*	219,8 [103,6-236]	325 [225-340]
Лактат, мэкв/л *	2,4 [1,5-3,2]	2,3 [1,4-3,3]
Интерлейкины		
Интерлейкин-6, пг/мл	17,8 [6,2-89,9]	-

чимо не отличалось от нормы, но в то же время в лейкоцитарной формуле отмечена лимфопения. Среди показателей биохимического исследования для пациентов с пневмонией при COVID-19 инфекции была характерна гипергликемия, а также статистически значимо более высокий показатель С-реактивного белка и креатинина. В коагулограмме фибриноген был выше нормы в обеих группах, причем более высокий – при бактериальной пневмонии. Лимфопения и гипергликемия были наиболее распространенной лабораторной находкой при COVID-19 и обнаружены у 25 (83,3%) госпитализированных пациентов. Доля пациентов, требующих ИВЛ, была невысокой и не различалась между группами пациентов. Однако ОРДС осложнил течение пневмонии при COVID-19 инфекции в более половины случаев (20 пациентов (66,7%)), причем отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе было статистически значимо ниже при пневмонии вирусной этиологии и составило 219,8 [103,6-235], что говорит о более тяжелом течении заболевания.

Интерлейкин-6 как маркер цитокинового шторма, включающий неконтролируемое высвобождение цитокинов, был выше в 2,5 раза нормы при пневмонии, вызванной коронавирусом ($p < 0,05$). 20 (66,7%) включенных в исследование пациентов с пневмонией при COVID-19 умерли. При этом повышенный лактат, интерлейкин и лимфопения статистически значимо коррелировали с летальным исходом ($r = 0,69$, $r = 0,57$, $r = 0,5$, $p < 0,05$). У 9 пациентов (30%) получены положительные результаты микробиологического исследования мокроты, причем наиболее часто определяли клебсиеллу – 6 случаев (20%).

Наиболее распространенными схемами антибактериальной терапии были меропенем и левофлоксацин, а также цефепим и левофлоксацин, составившие по 10 случаев (33,3%). На амбулаторном этапе все пациенты получали курс азитромицина. Гормональную терапию в виде метпредзона назначали наиболее тяжелым пациентам на ИВЛ – 6 человек (20%). В состав интенсивной терапии также были включен гидроксихлорохин (26 человек (86,7%)), ритонавир/лопинавир получали 4 (13,3%) пациента. Следует также отметить, что в большинстве случаев прон-позиция позволила улучшить показатели оксигенации крови в среднем в 1,6 раза и уменьшить фракционную концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси с 45 [30-50]% до 40 [30-45]%, $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$. При

поступлении парциальное давление кислорода в артериальной крови составило 76,9 [64,4-94,6] мм. рт. ст., в то время как после прон-позиции продолжительностью не менее 8 часов – 83,04 [71,1-96,4] мм. рт. ст. ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$). На 5-е сутки у пациентов статистически значимо нормализовалась температура, улучшились показатели лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, а также оксигенации крови и КТ-картина легких ($p < 0,05$), что соответствовало результатам лечения пациентов с пневмонией при COVID-19 гидроксихлорохином зарубежных коллег [19]. 2 включенных в исследование пациента на ИВЛ получали тоцизилумаб, 1 – плазму к анти-COVID. Следует отметить, что при назначении тоцилизумаба пациенты нормализовали температуру в первые сутки после назначения препарата, а также уменьшили потребность в дополнительном кислороде, что соответствует полученным рядом авторов данным [20].

Заключение

Лимфопения и гипергликемия являются наиболее распространенной лабораторной находкой у пациентов с пневмонией тяжелого течения COVID-19. Сохраняющиеся лимфопения, повышенные уровни креатинина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 в сыворотке, гипопротейнемия, повышенный лактат, снижение респираторного индекса были характерны для более тяжелого течения заболевания. Высокий уровень лактата, интерлейкина-6 и лимфопения коррелировали со смертностью.

Комплексная интенсивная терапия, включающая прон-позицию, лечение гидроксихлорохином, а также гормональную терапию, позволила улучшить результаты лечения пациентов с пневмонией при COVID-19. В нашем исследовании не представляется возможным судить об эффективности ритонавир/лопинавира, тоцизилумаба и плазмы к анти-COVID в связи с небольшим числом пациентов, их получавших, что недостаточно для статистически достоверных результатов.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Системная воспалительная реакция при тяжелой бактериальной пневмонии: молекулярно-генетические механизмы патогенеза и их прогностическая роль в оценке эффективности антибактериальной терапии», договор с БРФФИ № М19М-028 от 02.05.2019.

The study was conducted within the frames of the research theme «Systemic inflammatory reaction in severe bacterial pneumonia: molecular- genetic mechanisms of the pathogenesis and their prognostic value in the effectiveness evaluation of antibacterial therapy», treaty with BRFFR No. M19M-028 of 02.05.2019.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 133–142.
2. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis / M. Bekaert [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011 Nov. – Vol. 184, N 10. – P. 1133–1139.
3. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update / W. H. Seto [et al.] // East. Mediterr. Health J. – 2013. – Vol. 19, suppl. 1. – P. S39–S47.
4. Beeching, N. J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. J. Beeching, T. E. Fletcher, R. Fowler // BMJ. – 2020 Apr. – Vol. 369. – m1403.
5. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true. – Date of access: 18.11.2020.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 7 (03.06.20) [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=12808>. – Дата доступа: 18.11.2020.
7. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. 420–422.
8. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan [et al.] // J. Virol. – 2020. – Vol. 94, N 7. – e00127–20.
9. Mason, J. R. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / R. J. Mason // Eur. Respir. J. – 2020 Apr. – Vol. 55, N 4. – 2000607.
10. Соловей, Н. В. COVID-19 инфекция: современные возможности и перспективы противовирусного лечения / Н. В. Соловей, И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 2, спецвып., ч. 2. – С. 163–171.
11. О мерах по оказанию медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией : письмо М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 февр. 2020 г., № 3-1-8/2125 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
12. Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 марта 2020 г., № 255 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
13. О некоторых вопросах оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 окт. 2020 г., № 1106 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
14. Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.04.2020 № 488 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 8 мая 2020 г., № 518 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
15. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05 июня 2020 г. № 615 и от 15 апреля 2020 № 433 [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 11 нояб. 2020 г., № 1195. – Режим доступа: https://drive.google.com/file/d/1-0njxgMKBRVgsu4Cz3-3q5B_KlrINiEr/view. – Дата доступа: 19.11.2020.
16. Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 июня 2020 г., № 615 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
17. Об утверждении некоторых клинических протоколов и признании утратившим силу отдельного структурного элемента приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 мая 2005 г. № 274 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 5 июля 2012 г., № 768 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
18. Клинический протокол «Ранняя диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелыми пневмониями вирусно-бактериальной этиологии» : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июля 2017 г., № 48 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
19. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin / J. Millán-Oñate [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2020 Apr. – Vol. 19, N 1. – P. 16.
20. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia / R. Capra [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2020 Jun. – Vol. 76. – P. 31–35.

Поступила 01.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Chuchalin AG. Pneumonia: an urgent problem of modern medicine. Pul'monologiya. 2015;25(2):133–42. (In Russ.)
2. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov;184(10):1133–9. doi:

- 10.1164/rccm.201105-0867OC
3. Seto WH, Conly JM, Pessoa-Silva CL, Malik M, Eremin S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S39-47.
4. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ.* 2020 Apr;369:m1403. doi: 10.1136/bmj.m1403
5. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_10&download=true. [Accessed 18th Nov 2020].
6. M-vo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection. Version (03.06.20) [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://nasci.ru/?id=12808>. Data dostupa: 18.11.2020. (In Russ.)
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
8. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Lia F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
9. Mason JR. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020
10. Solovei NV, Karpov IA, Gorbich IuL. COVID-19 infection: current opportunities and prospects for antiviral treatment. *Retsept.* 2020;23(2 Spetsvyp Ch 2):163-71. (In Russ.)
11. On measures to provide medical care to patients with coronavirus infection: pis'mo M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 fevr 2020 g, № 3-1-8/2125. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
12. On the approval of the Guidelines for the management of patients with confirmed COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 6 marta 2020 g, № 255. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
13. About some issues of medical care for patients with COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 20 okt 2020 g, No. 1106. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
14. On changing the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 04.24.2020 No. 488: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 8 maia 2020 g, № 518. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
15. About change of orders of the Ministry of health of the Republic of Belarus of June 05, 2020 No. 615 and of April 15, 2020 No. 433 [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 11 noiab 2020 g, № 1195. Rezhim dostupa: https://drive.google.com/file/d/1-0njxgMKBRVgsu4Cz3-3q5B_KlrINiER/view. Data dostupa: 19.11.2020. (In Russ.)
16. About providing medical care to patients with COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 iunija 2020 g, № 615. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
17. On the approval of some clinical protocols and the invalidation of a separate structural element of the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of May 19, 2005 No. 274: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 5 iulija 2012 g, № 768. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
18. Clinical protocol «Early diagnosis and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome in patients with severe pneumonia of viral and bacterial etiology»: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 1 iulija 2017 g, № 48. OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaja pravovaia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. (In Russ.)
19. Millán-Oñate J, Millán W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 Apr;19(1):16. doi: 10.1186/s12941-020-00358-y
20. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009

Submitted 01.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Земко В.Ю. – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Никитина Е.В. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>;

Дзядзько А.М. – д.м.н., доцент, заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>.

Information about authors:

Ziamko V.Y. – postgraduate of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>;

Nikitsina K.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>;

Dzyadzko A.M. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: torinet@tut.by – Земко Виктория Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: torinet@tut.by – Viktoriya Y. Ziamko.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКОЖНОЙ АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИИ НА ФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

АЛЯХНОВИЧ Н.С., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г., ЯНЧЕНКО В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 70-78.

THE EFFECT OF INTRACUTANEOUS AUTOSERUMHISTAMINOTHERAPY ON THE LYMPHOCYTES PHENOTYPE AND THE CONCENTRATION OF IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

ALIAKHNOVICH N.S., VELICHYNSKAYA V.G., YANCHANKA U.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):70-78.

Резюме.

Цель – оценить влияние внутрикожной аутосерогистаминотерапии на экспрессию лимфоцитами крови низко-аффинного рецептора IgE (CD23; FcεRII), CD19 (основного маркера В-лимфоцитов), CD40 (маркера активации В-лимфоцитов) и концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, Е у пациентов с хронической крапивницей. Материал и методы. В исследовании участвовали 20 пациентов (5 – с холодовой крапивницей и 15 – с хронической спонтанной крапивницей) и 13 здоровых добровольцев. Определялась экспрессия CD23, CD19, CD40 на лимфоцитах крови и концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови, а также влияние аутосерогистаминотерапии на изменение этих показателей. Сыворотку крови для лечения забирали при обострении заболевания или после провокации холодовой пробой, добавляли гистамина дигидрохлорид и после прекращения высыпаний вводили внутрикожно, чередуя точки, начиная с 0,1 до 0,4 мл в течение 10 дней (инструкция по применению №047-0614 МЗ РБ).

Результаты. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия индуцировала клиническую ремиссию у пациентов с хроническими крапивницами и снижала повышенное количество CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов ($p=0,017$), у пациентов с холодовой крапивницей – снижала количество CD23⁺-лимфоцитов ($p=0,043$). В группе пациентов с повышением CD23⁺-лимфоцитов аутосыворотка с гистамином нормализовала увеличенное количество CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов ($p=0,015$). Концентрация IgA в крови при холодовой крапивнице после внутрикожной аутосерогистаминотерапии достоверно повышалась с 2,3 до 2,6 г/л ($p=0,04$). У пациентов с холодовой крапивницей средняя концентрация иммуноглобулина Е составила 820 МЕ/мл, с хронической спонтанной крапивницей – 657 МЕ/мл. При хронической спонтанной крапивнице IgG в среднем был повышен до 19,1 г/л и оставался повышенным до 18,0 г/л после аутосерогистаминотерапии.

Закключение. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия индуцировала клиническую ремиссию и оказывала положительное влияние на фенотип лимфоцитов крови, снижая повышенное количество CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов при хронических крапивницах и CD23⁺-лимфоцитов при холодовой крапивнице. Установлено значительное повышение концентрации IgE в сыворотке крови у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей, умеренное повышение IgG – с хронической спонтанной крапивницей. Под влиянием аутосерогистаминотерапии повышалась концентрация иммуноглобулина А при холодовой крапивнице.

Ключевые слова: CD19, CD23, CD19, CD40, хроническая крапивница, иммуноглобулины А, М, G, Е.

Abstract.

Objectives. To assess the effect of autoserumhistaminotherapy on the blood low affinity IgE receptor (CD23; FcεRII), CD19 (B-lymphocytes main marker), CD40 (B-lymphocytes activation marker) expression on lymphocytes and

immunoglobulins A, M, G, E levels in patients with chronic urticaria.

Material and methods. The study involved 20 patients (5 – with cold urticaria and 15 – with chronic unspecified urticaria) and 13 healthy volunteers. The expression of CD23, CD19, CD40 and A, M, G, E serum immunoglobulins levels were determined, as well as the change in these parameters under the influence of a autoserumhistaminotherapy. The blood serum for treatment was taken during the exacerbation of the disease or after the provocation, histamine dihydrochloride was added and when the rash disappeared was injected intradermally, alternating points starting from 0.1 to 0.4 ml for 10 days (Instructions for use No. 047-0614 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus).

Results. The groups of patients with an increase or decrease of CD23⁺-lymphocytes were distinguished. Autoserum with histamine normalized the increased level of CD19⁺CD40⁺-lymphocytes ($p=0.017$) in patients with chronic urticaria, decreased the level of CD23⁺-lymphocytes in cold urticaria ($p=0.043$), reduced the number of CD19⁺CD40⁺-lymphocytes in the group with the increased expression of CD23 on lymphocytes in unspecified urticaria. In patients with chronic urticaria, the level of immunoglobulin E 6.7-7 times exceeded the norm. In case of unspecified urticaria, IgG exceeded the norm by 22.7% and remained elevated by 33.8% after autoserumhistaminotherapy. The concentration of IgA in the blood in case of cold urticaria after autoserumhistaminotherapy increased significantly ($p<0.05$).

Conclusions. Autoserumhistaminotherapy had a positive effect on the phenotype of blood lymphocytes, reducing the increased number of CD19⁺CD40⁺-lymphocytes in chronic urticaria and the number of CD23⁺-lymphocytes in cold urticaria. A significant increase in the blood serum of IgE concentration was found in patients with chronic urticaria, a moderate increase of IgG was revealed in patients with unspecified urticaria. Under the influence of autoserumhistaminotherapy, the concentration of immunoglobulin A increased.

Key words: CD19, CD23, CD19, CD40, chronic urticaria, immunoglobulins A, M, G, E.

Крапивницы относятся к распространенному виду аллергопатологии, клинически проявляющемуся зудящими волдырями вследствие повышенной чувствительности клеток кожи к аллергенам и неспецифическим агентам [1].

Если крапивница рецидивирует до 6 недель, она условно обозначается острой, если дольше, то хронической [1]. Учитывая согласительный документ Европейских обществ аллергологов, дерматологов и иммунологов и Всемирной организации аллергии «EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria» в редакции 2013 и 2017 года, хроническую крапивницу подразделяют на спонтанную (с известной причиной, например – аутоиммунную, и с неизвестной причиной) и индуцированную, к последней относят дермографизм, холодовую, солнечную, тепловую, холинергическую, контактную, аквагенную крапивницы, а также крапивницу вследствие сдавления и вибрации [2].

Выделяют также аллергические крапивницы, протекающие по иммунным механизмам; псевдоаллергические (неспецифические), характеризующиеся прямым (неиммунным) выделением медиаторов; хронические спонтанные, часто ассоциированные с сопутствующими заболеваниями, в том числе аутоиммунными процессами [1].

В патогенезе хронической аллергической крапивницы играют роль немедленные и замедленные реакции. Специфические к аллергену иммуноглобулины (Ig) классов E, A, M, G обуславливают быстрый (секунды-часы) ответ по типу анафилактической (чаще) или иммунокомплексной (реже) реакции. Кроме того, описаны гранулоцит- и тромбоцит-опосредованные механизмы крапивниц. К антирецепторному механизму немедленного типа можно отнести аутоиммунную крапивницу, когда IgG-антитела к рецепторам активируют базофил и тучную клетку через FcεRI или аллергенспецифический IgE (тип IIb), и аутоаллергическую, когда вырабатываются антитела IgE к собственным белкам, например, тиреопероксидазе (I тип) (рис. 1) [3]. Если образовалось антитело к собственным структурам (рецепторы, иммуноглобулины), эта структура является аутоантигеном. Следует отметить, что это может возникать только в случае мутации собственного белка или стойкого присоединения к нему гаптена, приводящее к появлению новой антигенной детерминанты.

Редко встречаются отсроченные (4-12 часов), поздние (12-24 часа) и замедленные (более 24 часов) аллергические механизмы крапивниц, последние относятся к Т-клеточному ответу на аллерген [1].

Ключевым звеном гуморального типа ал-

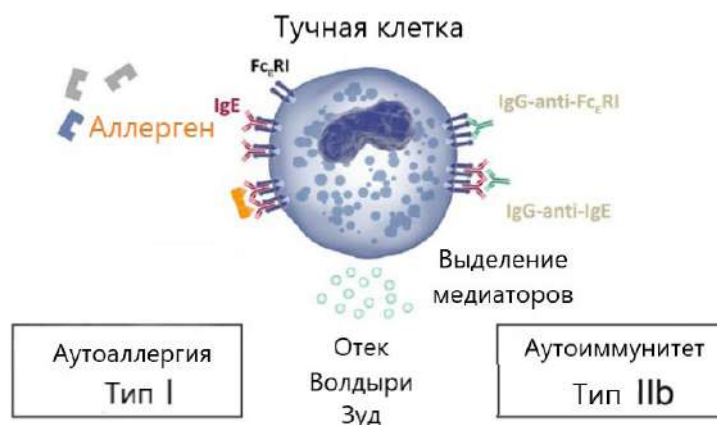


Рисунок 1 – Типы аутоиммунного механизма хронической крапивницы [3].

аллергической реакции являются антитела и продуцирующие их В-лимфоциты и плазмоциты.

Анафилактический тип аллергической реакции опосредуется IgE, который необходим для быстрой специфической реакции организма на антиген, а не для «развития аллергии». Две основные функции IgE – противопаразитарный и противогельминтный иммунитет слизистых оболочек и участие в анафилактических реакциях [4]. Важное значение имеют научные работы, которые посвящены изучению клеток, несущих мембраносвязанный иммуноглобулин E при аллергических заболеваниях [5]. По нашему мнению, IgE – индикатор опасности антигена, требующий от организма незамедлительного ответа со стороны системы иммунитета.

Регуляция синтеза IgE – многостадийный процесс, влияющий на развитие и функционирование лейкоцитов. Одним из примеров является протеолитическое расщепление внеклеточного и трансмембранного домена мембраносвязанного IgE [6]. Влияние на синтез IgE оказывает ADAM10 (A disintegrin and metalloproteinase 10) – фермент металлопротеиназа, которая расщепляет CD23 – мембраносвязанный низкоаффинный рецептор IgE. Вследствие этого процесса возникает растворимая форма CD23 (soluble CD23, sCD23). Параллельное взаимодействие sCD23 с мембраносвязанным IgE и CD21 приводит к стимулированию продукции IgE (рис. 2) [7]. Следовательно, количество sCD23, ADAM10 и В-лимфоцитов в крови, несущих на мембране IgE, оказывает влияние на синтез реактивных IgE-антител [6, 7].

Синтез IgE инициируется специфическим аллергеном и регулируется интерлейкинами 4, 10, 13, интерфероном-гамма [4, 7, 8].

Учитывая, что IgE-опосредованная активация

базофилов и тучных клеток – основной механизм в патогенезе аллергических крапивниц [8], актуально исследование фенотипических характеристик лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов в крови у таких пациентов.

Хроническая крапивница характеризуется упорными высыпаниями и часто не отвечает на стандартные протоколы лечения антигистаминными лекарственными средствами. Внутрикожная аутосеротерапия – клинически эффективный метод лечения, основанный на введении аутологичной сыворотки, забранной в период обострения аллергического заболевания или после проведения провокационных проб с причинно-значимыми аллергенами [9, 10]. Принципиально важно подчеркнуть введение аутосыворотки с гистамином внутрикочно, прямо к месту нахождения макрофагов, дендритных клеток и других активных клеток иммунитета, в отличие от внутримышечного способа введения, иногда применяющегося в медицине [11]. При необходимости усиления эффекта аутосеротерапии, невозможности забора крови при обострении или проведении лечения в период ремиссии эффективно добавление 0,1%-раствора гистамина дигидрохлорида к аутологичной сыворотке. Совокупность собственных биологически активных медиаторов аллергии, связавшихся с гистамином, стимулирует десенсибилизацию и подавление гиперчувствительности. Установлено появление антимиаторных, антиидиотипических, антицитокиновых антител после проведения аутосерогистаминотерапии [1, 12].

Метод внутрикочной аутосеротерапии успешно внедрен в практическое здравоохранение (инструкция по применению №047-0614, утверждена Министерством Здравоохранения

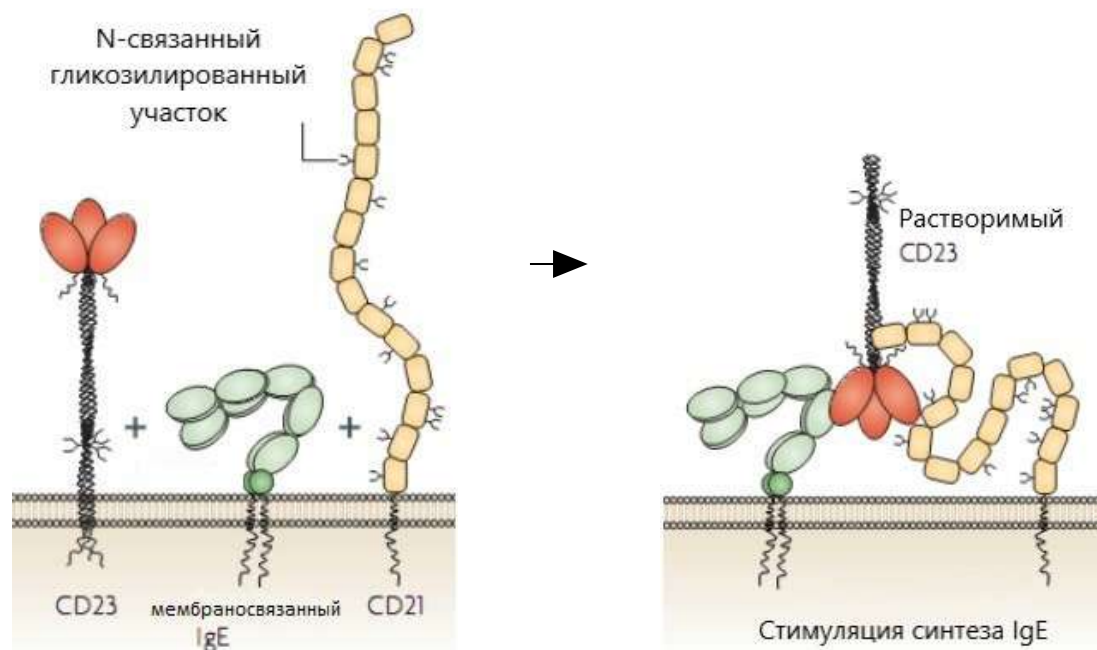


Рисунок 2 – Стимуляция синтеза иммуноглобулина E [7].

Республики Беларусь в 2014 году) и используется в Республике Беларусь в клинике Витебского государственного медицинского университета, в том числе для лечения пациентов с хронической крапивницей.

Цель исследования – оценить влияние внутрикожной аутосерогистаминотерапии на экспрессию лимфоцитами крови низкоаффинного рецептора IgE (CD23; FcεRII), CD19 (основного маркера В-лимфоцитов), CD40 (маркера активации В-лимфоцитов) и концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, Е у пациентов с хронической крапивницей.

Материал и методы

На базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы обследованы 20 пациентов. Из них 5 пациентов (4 женщины, 1 мужчина) страдали холодовой крапивницей, средний возраст – 51 (45-58) год; 15 человек – хронической спонтанной крапивницей (13 женщин, 2 мужчин), средний возраст – 39 (18-58) лет. В качестве группы контроля в исследование было включено 13 здоровых добровольцев (10 женщин, 3 мужчин), средний возраст – 49 (38-57) лет. Опытная и контрольная группы статистически не различались по полу и возрасту.

Диагноз участникам исследования устанавливался в соответствии с рекомендациями со-

гласительных документов по крапивнице и ангиоотеку [2, 13].

Сопутствующие аллергические заболевания наблюдались у 12 пациентов (из них у 4 отмечалось два и более заболевания). У 6 обследованных была бронхиальная астма, 4 пациента страдали аллергическим ринитом, 6 человек отмечали лекарственную аллергию и 1 – пищевую непереносимость по анамнезу.

Фенотипирование лимфоцитов проводили всем пациентам до начала аутосерогистаминотерапии и после ее окончания. Использовали моноклональные антитела CD19, CD23, CD40, меченные флуорофорами (ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь), проточный цитометр Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США).

Концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови исследовали с использованием тест-систем компании Abbott на биохимическом анализаторе ARCHITECT c4000.

Пациентов лечили аутосывороткой с добавлением 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида, производство Россия. Зарегистрирован в Республике Беларусь на момент исследования.

При хронической неуточненной крапивнице кровь для приготовления сыворотки забирали в период обострения заболевания (наличие уртикарных элементов), у пациентов с холодовой крапивницей – после провокации (охлаждение кистей рук холодной водой). Аутосыворотку

готовили в соответствии с инструкцией по применению. К 4,5 мл полученной сыворотки крови добавляли 0,5 мл 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида. Приготовленное биотерапевтическое лекарственное средство вносили по 0,5 мл в 10 стерильных стеклянных флаконов, укупоривали резиновыми пробками, обжимали алюминиевыми колпачками и замораживали. Аликвоты ауто-сыворотки хранили при -20°C в морозильнике до использования, но не дольше 2-х недель.

Лечение путем внутрикожного введения ауто-сыворотки начинали после купирования признаков заболевания (прекращение высыпаний). Ауто-сегрогистаминотерапия проводилась 1 раз в день, в течение 10 дней. Доза биотерапевтического лекарственного средства на одно введение начиналась с 0,1 мл и ежедневно увеличивалась на 0,1 мл до 0,4 мл. Введение ауто-сыворотки с гистамином проводилось в разные точки тела (предплечья, плечи, бедра, межлопаточная область, шейная область).

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием пакетов программ MS Excel, Statistica 7. С помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля [LQ-UQ] представлены непараметрические количественные переменные, среднего (M), доверительных интервалов [-ДИ;+ДИ] – параметрические. U-критерием Манна-Уитни сравнивались независимые переменные, T-критерием Вилкоксона – зависимые. При помощи T-test сравнивались параметрические переменные. При значении $p < 0,05$ различия считали значимыми.

Результаты и обсуждение

Хроническая крапивница – гетерогенное заболевание с различными вариантами патогенеза и сходными клиническими проявлениями [2, 13].

Прохождение курса внутрикожной ауто-сегрогистаминотерапии индуцировало клиническое улучшение – исчезали симптомы крапивницы, что является позитивным эффектом проводимого лечения [14].

Внутрикожное введение ауто-сыворотки с гистамином положительно влияло на фенотип лимфоцитов пролеченных пациентов с хроническими крапивницами. После лечения повышенное количество $\text{CD19}^+\text{CD40}^+$ -лимфоцитов (105 [-68; +142] клеток в 1 мкл крови) у пациентов исследуемой группы достоверно снижалось (60 [-40; +79] клеток в 1 мкл крови) (T-test: $p=0,017$) до уровня

контрольной группы (50 [-13; +88] клеток в 1 мкл крови) (рис. 3).

Далее мы изучали изменения фенотипа лимфоцитов при холодовой и хронической спонтанной крапивницах до и после лечения.

Установлено, что после курса ауто-сегрогистаминотерапии у пациентов с холодовой крапивницей количество лимфоцитов с низкоаффинным рецептором IgE (CD23) достоверно снижалось (Wilcoxon test: $p=0,043$) (табл. 1).

Обнаружена фенотипическая гетерогенность лимфоцитов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, вероятно, отражающая различные механизмы ее развития. Мы выделили две группы хронической спонтанной крапивницы по фенотипу лимфоцитов:

- с относительно повышенным количеством CD23^+ -лимфоцитов крови;
- с относительно пониженным количеством CD23^+ -лимфоцитов крови.

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей ауто-сегрогистаминотерапия оказывала иммуномодулирующий эффект, то есть абсолютное количество CD23^+ -лимфоцитов в крови повышалось в группе с изначально пониженным уровнем CD23^+ -лимфоцитов и снижалось в группе с повышенным количеством CD23^+ -лимфоцитов, хотя и не достигала статистически значимых различий (табл. 1).

CD19 молекула необходима В-лимфоцитам для усиления антигензависимого сигнала. Проведение ауто-сегрогистаминотерапии оказывало позитивный иммуномодулирующий эффект, который характеризовался снижением после лечения исходно повышенного, относительно медианы контроля, количества $\text{CD19}^+\text{CD40}^+$ -лимфоцитов ($p=0,015$) (табл. 1).

Мы предполагаем, что эта реакция лимфоцитов на внутрикожное введение ауто-сыворотки с гистамином опосредуется через H_2 - и H_4 -гистаминовые рецепторы [15, 16]. Лимфоциты крови человека содержат около 0,05 пг гистамина на клетку, в то время как другие клетки, например, фибробласты, клетки почек и яичников содержат заметно меньше гистамина ($<0,008$ пг на клетку) [16]. Под действием анафилотоксина C_5a происходит дозозависимое высвобождение гистамина из лимфоцитов крови – до 20% от его содержания в лимфоцитах [16]. Возможно, ауто-сегрогистаминотерапия, по механизму обратной связи, приводит к снижению выделения гистамина клетками пациентов. Малые дозы введенного гистамина,

связываясь с H2- и H4-гистаминовыми рецепторами клеток крови и тучных клеток, подавляют дополнительное высвобождение этого медиатора аллергической реакции. Кроме того, введение гистамина с аутологичной сывороткой повышает его способность связываться с белками и стимулирует выработку противогистаминовых антител [1].

Далее мы исследовали концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с хроническими крапивницами. При сравнении концентраций иммуноглобулинов сыворотки крови между исследуемыми группами крапивниц

(холодовой и спонтанной) статистически значимых отличий не было.

Концентрации иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови у всех обследуемых пациентов находились в пределах нормы. После аутосерогистаминотерапии в группе пациентов с холодовой крапивницей иммуноглобулин А повышался ($p=0,04$) (табл. 2). Известно, что иммуноглобулин А обеспечивает местный иммунитет, предотвращая адсорбцию, адгезию и репродукцию патогенов, усиливает фагоцитоз [17]. Кроме того, IgA может прямо уменьшать воспалительные ответы,

Таблица 1 – Динамика изменения фенотипа лимфоцитов после аутосерогистаминотерапии

Абсолютное количество клеток в 1 мкл крови	Хроническая крапивница						Контрольная группа Ме (LQ-UQ) (n=13)
	Холодовая Ме (LQ-UQ) (n=5)		Спонтанная с повышенным количеством CD23 ⁺ -лимфоцитов, Ме (LQ-UQ) (n=10)		Спонтанная с пониженным количеством CD23 ⁺ -лимфоцитов, Ме (LQ-UQ) (n=5)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD23 ⁺ -лимфоцитов	889 (538-1202)	156* (130-497)	1446 (778-2051)	976 (748-1420)	363 (299-419)	451 (407-561)	597 (257-1483)
CD19 ⁺ -лимфоцитов	254 (224-300)	141 (139-200)	190 (160-451)	224 (145-296)	164 (121-172)	302 (156-357)	224 (173-285)
CD19 ⁺ CD23 ⁺ -лимфоцитов	56 (33-110)	18 (7-81)	129 (90-312)	64 (52-171)	50 (27-53)	44 (30-52)	65 (10-163)
CD19 ⁺ CD40 ⁺ -лимфоцитов	119 (50-174)	27 (10-51)	105 (74-180)	65* (26-102)	78 (29-91)	78 (76-86)	59 (33-59)

Примечание: * – $p<0,05$ внутри групп до и после лечения (критерий Вилкоксона).

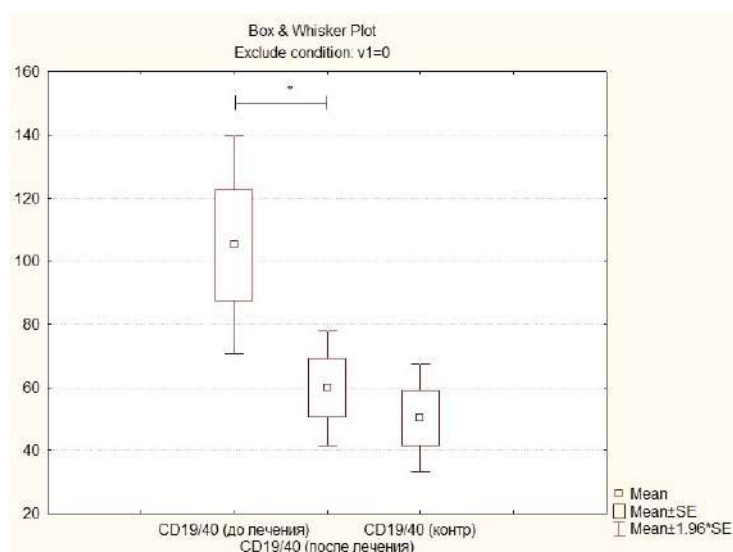


Рисунок 3 – Снижение повышенного количества CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов у пациентов с хронической крапивницей после курса аутосерогистаминотерапии.

Таблица 2 – Концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови

Показатель	Холодовая крапивница М [-ДИ; +ДИ] (n=5)		Хроническая спонтанная крапивница М [-ДИ; +ДИ] (n=15)		Норма показателя
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Иммуноглобулин А (г/л)	2,3 [-1,0; +3,5]	2,6* [1,3-4,0]	2,9 [-2,2; +3,5]	2,8 [-2,2; +3,5]	0,9-3,0
Иммуноглобулин М (г/л)	1,1 [-0,4; +1,7]	1,3 [-0,1; +2,7]	1,7 [-1,3; +2,0]	1,4 [-1,1; +1,8]	0,6-2,4
Иммуноглобулин G (г/л)	14,8 [-8,7; +20,9]	14,6 [-8,4; +20,9]	19,1 [-16,6; +21,5]	18,0 [-15,0; +21,0]	6,8-15,4
Иммуноглобулин Е общий (МЕ/мл)	820,0 [-195,3; +1444,7]	843,1 [-267,1; +1419,2]	657,2 [-449,8; +864,5]	596,2 [-398,5; +793,9]	Менее 100

Примечание: * – $p < 0,05$ внутри групп до и после лечения (критерий Вилкоксона).

снижая эффекторные функции клеток иммунитета через рецептор Fc α RI. Показана секреция IL-10 макрофагами и моноцитами и снижение выработки ими провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α под действием IgA [17].

Отклонений от нормы в концентрации сывороточного иммуноглобулина G при холодовой крапивнице не выявлено. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей исходный средний уровень иммуноглобулина G был 19,1 [-16,6; +21,5] г/л, что выше верхней границы нормы на 24%, а после аутосерогистаминотерапии немного снижался до 18,0 [-15,0; +21,0] г/л, но оставался выше верхней границы нормы на 17% (табл. 2).

Уровень иммуноглобулина Е у пациентов всех групп был значительно повышен (табл. 2), что является необязательным, но частым фактором при хронической крапивнице [4, 7]. Так у пациентов с холодовой крапивницей исходный средний уровень IgE в крови в 8,2 раза превышал норму и составил в среднем 820 [-195,3; +1444,7] МЕ/мл. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей исходная средняя концентрация IgE была 657,2 [-449,8; +864,5] МЕ/мл (табл. 2). После аутосерогистаминотерапии количество IgE существенно не изменилось в обеих исследуемых группах, оставаясь достаточно высоким.

Можно предположить, что понижение температуры усиливает способность присутствующего в крови аллергена/антигена связываться с иммуноглобулином Е на В-лимфоцитах, являющихся предшественниками IgE-продуцирующих плазматических клеток. У пациентов с крапивницей холод способен активировать механизм дифференцировки В-лимфоцитов и синтеза IgE,

который в дальнейшем связывается с рецепторами тучных клеток и запускает аллергениндуцированную дегрануляцию.

Заключение

1. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия оказывала положительное влияние на фенотип лимфоцитов крови, снижая повышенное количество CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов при хронических крапивницах, при этом наступала клиническая ремиссия заболевания.

2. Курс внутрикожной аутосеротерапии с гистамином приводил к уменьшению количества CD23⁺-лимфоцитов крови у пациентов с холодовой крапивницей.

3. После аутосерогистаминотерапии наблюдалось снижение исходно повышенного, относительно медианы контроля, количества CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

4. Установлено, что под влиянием аутосерогистаминотерапии у пациентов с холодовой крапивницей повышалась концентрация иммуноглобулина А в сыворотке крови.

5. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей определялось повышенное на 24% количество иммуноглобулина G в сыворотке крови, которое после курса аутосерогистаминотерапии превосходило верхнюю границу нормы на 17%.

6. У пациентов с холодовой крапивницей выявлено значительное – в 8,2 раз, а у пациентов с хронической спонтанной крапивницей – в 6,6 раз, повышение концентрации IgE в сыворотке крови.

Литература

- Новиков, Д. К. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. для студентов учреждений высш. образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Минск : Выш. шк., 2019. – 495 с.
- The EAACI/GAILEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy*. – 2018 Jul. – Vol. 73, N 7. – P. 1393–1414.
- Autoimmune chronic spontaneous urticarial / P. Kolkhir [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018 Mar. – Vol. 141, N 3. – P. 1165–1166.
- Burton, O. T. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases / O. T. Burton, H. C. Oettgen // *Immunol. Rev.* – 2011 Jul. – Vol. 242, N 1. – P. 128–143.
- Выявление IgE-позитивных лейкоцитов крови синтетическим пептидом и моноклональными антителами / Н. С. Аляхнович [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – № 2. – С. 28–34.
- Regulation of Leukocytes by TspanC8 Tetraspanins and the «Molecular Scissor» ADAM10 / A. L. Matthews [et al.] // *Front Immunol.* – 2018 Jul. – Vol. 9. – P. 1451. doi:10.3389/fimmu.2018.01451.
- Gould, H. J. IgE in allergy and asthma today / H. J. Gould, B. J. Sutton // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 205–217.
- Basophils and allergic inflammation / M. C. Siracusa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013 Oct. – Vol. 132, N 4. – P. 789–801.
- Семенова, И. В. Клиническая эффективность внутри-кожной аутосеротерапии у пациентов с пыльцевой аллергией / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2014. – № 1. – С. 33–41.
- Минина, Е. С. Снижение уровня IgE-антител после внутрикожной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме у детей / Е. С. Минина, П. Д. Новиков // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2015. – № 4. – С. 44–52.
- Patil, S. Autologous serum therapy in chronic urticaria / S. Patil, N. Sharma, K. Godse // *Indian J. Dermatol.* – 2013 May. – Vol. 58, N 3. – P. 225–226.
- Внутрикожная аутосерогистаминотерапия – высокоэффективный способ лечения аллергических заболеваний, снижающий уровень IgE-антител / Д. К. Новиков [и др.] // *Аллергология и иммунология*. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 25–28.
- Крапивница и ангиоотек : рекомендации для практ. врачей / под общ. ред. И. С. Гущина, Н. И. Ильиной. – Москва : Фармарус Принт Медиа, 2007. – 128 с.
- Новиков, Д. К. Оценка эффективности и безопасности внутрикожной аутосерогистаминотерапии при хронической спонтанной крапивнице / Д. К. Новиков, О. Г. Величинская // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2014. – № 4. – С. 70–78.
- T lymphocytes as a target of histamine action / T. Kmiecik [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012 Feb. – Vol. 8, N 1. – P. 154–161.
- Macrophages and lymphocytes: alternative sources of histamine / G. Zwadlo-Klarwasser [et al.] // *Agents Actions*. – 1994 Jun. – Vol. 41. – P. C99–C100.
- Gloudemans, A. K. Potential of immunoglobulin A to prevent allergic asthma / A. K. Gloudemans, B. N. Lambrecht, H. H. Smits // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – 542091.

Поступила 01.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Novikov DK, Novikov PD, Titova ND. Clinical Immunology and Allergology: ucheb. dlia studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniia po spetsial'nostiam «Lechebnoe delo», «Pediatriia». Minsk, RB: Vysh shk; 2019. 495 p. (In Russ.)
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GAILEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1165-6.
- Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):128-43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
- Aliakhnovich NS, Ianchenko VV, Asirian EG, Martinovich VP, Golubovich VP. Detection of IgE-positive blood leukocytes with synthetic peptide and monoclonal antibodies. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2016;(2):28-34. (In Russ.)
- Matthews AL, Koo CZ, Szyroka J, Harrison N, Kanhere A, Tomlinson MG. Regulation of Leukocytes by TspanC8 Tetraspanins and the «Molecular Scissor» ADAM10. *Front Immunol*. 2018 Jul 2;9:1451. doi: 10.3389/fimmu.2018.01451
- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):205-17. doi: 10.1038/nri2273
- Siracusa MC, Kim BS, Spengel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):789-801. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046.
- Semenova IV, Vykhristenko LR, Novikov DK. Clinical efficacy of intradermal autoserum therapy in patients with pollen allergy. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2014;(1):33-41. (In Russ.)
- Minina ES, Novikov PD. Decrease in the level of IgE antibodies after intradermal autoserotherapy for atopical bronchial asthma in children. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2015;(4):44-52. (In Russ.)
- Patil S, Sharma N, Godse K. Autologous serum therapy in chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):225-6. doi: 10.4103/0019-5154.110833
- Novikov DK, Novikov PD, Velichinskaia OG, Semenova IV, Ishchenko OV, Titova ND. Intradermal autohistamine therapy is a highly effective method of treating allergic diseases, which reduces the level of IgE antibodies. *Allergologiya Immunologiya*. 2017;18(1):25-8. (In Russ.)
- Gushchin IS, Ilina NI, red. Urticaria and angioedema: 13.

- rekomentatsii dlia prakt vrachei. Moskva, RF: Farmarus Print Media; 2007. 128 p. (In Russ.)
14. Novikov DK, Velichinskaia OG. Evaluation of the efficacy and safety of intradermal autohistamine therapy in chronic spontaneous urticaria. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2014;(4):70-8. (In Russ.)
15. Kmiecik T, Otocka-Kmiecik A, Górska-Ciebiada M, Ciebiada M. T lymphocytes as a target of histamine action. *Arch Med Sci*. 2012 Feb;8(1):154-61. doi: 10.5114/aoms.2012.27295
16. Zwadlo-Klarwasser G, Braam U, Mühl-Zürbes P, Schmutzler W. Macrophages and lymphocytes: alternative sources of histamine. *Agents Actions*. 1994 Jun;41:C99-100. doi: 10.1007/BF02007785
17. Gloudemans AK, Lambrecht BN, Smits HH. Potential of immunoglobulin A to prevent allergic asthma. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:542091. doi: 10.1155/2013/542091

Submitted 01.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Аляхнович Н.С. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>;

Величинская О.Г. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7501-2351>;

Янченко В.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.

Information about authors:

Aliakhnovich N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>;

Velichynskaya V.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7501-2351>;

Yanchanka U.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Аляхнович Наталья Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Natalia S. Aliakhnovich.

МИКРОБИОМ ПОЛОСТИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

ЛЫЗИКОВА Ю.А.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 79-85.

MICROBIOME OF THE UTERINE CAVITY IN FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

LYZIKOVA Y.A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):79-85.

Резюме.

Цель – изучить микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и пациенток группы сравнения с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Материал и методы. Обследовано 128 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли: 91(71,09%) пациентка с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, 37 (28,91%) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. Микробиом полости матки исследован с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Результаты. Путем секвенирования участков гена 16spPHK определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 82 (90,11%) пациенток основной группы ($p=0,72$). У большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2=29,11$, $p<0,001$), в основной группе у 45 (52,75%) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2=21,21$, $p<0,001$). Статистически значимо чаще в составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом определяются *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.* и *Porphyromonas spp.* Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* – у 23 (25,27%) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70%) женщины ($\chi^2=7,83$, $p=0,006$). В составе микробиома полости матки у 75 (82,42%) женщин с хроническим эндометритом и у 13 (35,14%) пациенток группы сравнения присутствуют микроорганизмы, не выявленные методом ПЦР в цервикальном канале ($\chi^2=30,33$, $p<0,001$).

Заключение. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом представлен большим разнообразием видов микроорганизмов и их сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз, определить который можно с помощью метода секвенирования 16spPHK.

Ключевые слова: хронический эндометрит, секвенирование 16spPHK, микробиом, биоценоз, *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Abstract.

Objectives. To study the microbiome of the uterine cavity in female patients with chronic endometritis and patients in the comparison group using the 16srRNA sequencing method.

Material and methods. 128 patients of the reproductive age were examined. The study group included 91 (71.09%) patients with immunohistochemical signs of chronic endometritis, the comparison group was composed of 37 (28.91%) women with normal endometrium. The microbiome of the uterine cavity was investigated with the help of the 16srRNA sequencing method.

Results. By sequencing the 16srRNA gene regions, the genetic material of microorganisms in the uterine cavity was determined in 34 (91.89%) patients without chronic endometritis and in 82 (90.11%) patients of the study group ($p=0.72$). In the majority of patients in the comparison group, one type of microorganisms was isolated ($\chi^2=29.11$, $p<0.001$), the combination of four or more microorganisms was identified in 45 (52.75%) patients of the study group, ($\chi^2=21.21$,

$p < 0.001$). *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.* were found statistically significantly more often in the microbiome of the uterine cavity in patients with chronic endometritis. Most often, *Prevotella spp.* was detected in female patients of the study group – in 23 (25.27%) patients, in the comparison group this microorganism was isolated in 1 (2.70%) woman ($\chi^2 = 7.83$, $p = 0.006$).

The microbiome of the uterine cavity in 75 (82.42%) women with chronic endometritis and in 13 (35.14%) patients of the comparison group contained microorganisms not detected by PCR in the cervical canal ($\chi^2 = 30.33$, $p < 0.001$).

Conclusions. The microbiome of the uterine cavity in patients with chronic endometritis is represented by a wide variety of types of microorganisms and their combinations, forming a unique biocenosis in the uterine cavity, that can be determined by means of the 16srRNA sequencing method.

Key words: chronic endometritis, 16srRNA sequencing, microbiome, biocenosis, *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Изучение микробиома полости матки и ее влияние на успешность имплантации являются предметом исследований последних лет [1-5]. Однако большая часть работ, описывающих микробиом репродуктивного тракта, основана на культуральных методах диагностики. Культурально-зависимая характеристика микробных сообществ связана с ограничениями, поскольку среди выявляемых микроорганизмов доминируют быстрорастущие аэробные виды, оставляя незамеченными редкие виды, требующие определенных условий культивирования [6].

Вместо оценки присутствия определенного вида бактерий при культуральном исследовании, ампликонное секвенирование гипервариабельной 16S области рибосомной РНК позволяет идентифицировать все виды микроорганизмов, присутствующих в образце. Метагеномно-молекулярный подход секвенирования 16spРНК позволяет получить более полное представление, отражающее разнообразие и относительное обилие микробиома. Метод не является количественным, однако дает возможность провести видовую идентификацию микробных сообществ. Использование метода диагностики с помощью секвенирования фрагмента гена 16spРНК позволило обнаруживать микробиом с низкой биомассой, что перевернуло представление о том, что матка действительно может быть нестерильным органом [6].

В нескольких исследованиях был изучен предполагаемый микробиом эндометрия через секвенирование 16spРНК, и в каждом из этих исследований было отмечено присутствие микроорганизмов в его составе [7-9].

При исследовании микробиома эндометрия всегда должна проводиться его сравнительная оценка с микробиомом влагалища, поскольку до настоящего времени доминирует теория, что

колонизация верхних отделов репродуктивного тракта осуществляется исключительно восходящим путем [10]. В большинстве работ по данной тематике количество пациенток в выборке не превышает 40 человек, что значительно влияет на статистические результаты. Кроме этого, все имеющиеся в литературе работы касаются, прежде всего, патологических состояний – привычного невынашивания, неудач вспомогательных репродуктивных технологий, хронического эндометрита, при этом отсутствует сравнение с пациентками без этой патологии. При сравнении результатов необходимо учитывать, что материал, полученный при оперативном лечении доброкачественных новообразований органов малого таза, не может считаться подходящим для оценки понятия «нормального» микробиома [11].

Поэтому актуальными являются исследования микробиома полости матки с помощью метода секвенирования 16spРНК у пациенток с хроническим эндометритом и у пациенток группы сравнения.

Материал и методы

Обследованы 128 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу включены 91 (71,09%) пациентка с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, 37 (28,91%) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. В группы исследования включены пациентки репродуктивного возраста, а поскольку данный период длится от 18 до 49 лет, предварительно проводилось согласование сравниваемых групп (основной и группы сравнения) по показателям возрастной структуры. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, информированное согласие

пациентки, результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия. Критерии исключения: беременность, злокачественные новообразования, нарушение жирового обмена 2-3 степени, прием гормональных препаратов, терапия кортикостероидами, тромбофилии, сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, ВИЧ-инфекция, низкая комплаентность.

Микробиом полости матки исследован с помощью метода секвенирования 16spРНК.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Для иммуногистохимического исследования эндометрия использованы первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), CD138 (Diagnostic Biosystems, США).

Для проведения молекулярно-генетического анализа, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «PalmCycler» фирмы «CorbettResearch» (Австралия). Использован метод секвенирования по Сэнгеру. Электрофоретическое разделение продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью генетического анализатора ABI PRISM 310 «Applied Biosystems» (США, анализ полученных результатов проводили с использованием программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 этой же фирмы. Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) [12, 13].

Для оценки дисбиотических изменений влагалища использован набор реагентов «Фемофлор» «ДНК-Технология» (Российская Федерация), использована комплектация «Фемофлор 16».

Для оценки статистической значимости долей применялся тест хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS, Spearman R). Критическим для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p=0,05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 82 (90,11%) пациенток основной группы ($p=0,72$). Таким образом, у большинства пациенток обеих групп эндометрий не является стерильным.

Среди пациенток с хроническим эндометритом один вид микроорганизмов в полости матки выделен у 14 (15,38%), два вида – у 11 (12,09%), три вида – у 12 (13,19%). У 45 (47,25%) пациенток основной группы определено сочетание четырех и более видов микроорганизмов в полости матки. У большинства – 26 (70,27%) пациенток группы сравнения определен один вид микроорганизмов в эндометрии. Среди пациенток с нормальным эндометрием у 5 (13,51%) определено сочетание двух видов микроорганизмов, у 2 (5,41%) – сочетание трех, у 1 (2,70%) – сочетание более четырех видов бактерий.

Таким образом, у большинства – 26 (70,27%) пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2=29,11$, $p<0,001$), у 45 (52,75%) пациенток с хроническим эндометритом выделено четыре и более видов микроорганизмов ($\chi^2=21,21$, $p<0,001$).

Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом отличается большим разнообразием, в его составе определялся 41 вид микроорганизмов в различных комбинациях. У пациенток группы сравнения эндометрий также нестерильный, однако в составе микробима выявлено 17 видов микроорганизмов. В таблице 1 указана частота определения различных видов микроорганизмов в эндометрии пациенток обеих групп.

При сравнении частоты обнаружения различных видов микроорганизмов в составе микробиома полости матки выявлено, что статистически значимо чаще в его составе у пациенток с хроническим эндометритом определяются *Corynebacterium spp.*, *Dialister spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Leptotrichia spp.* и *Porphyromonas spp.* Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* – у 23 (25,27%) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70%) женщины ($\chi^2=7,83$, $p=0,006$).

В основной группе корреляционные связи средней силы отмечены у пациенток

Таблица 1 – Частота выявления видов микроорганизмов у пациенток обеих групп

Вид микроорганизма	Основная группа n (%), N=91	Группа сравнения n (%), N=37	χ^2 , p
Acidaminococcus	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Acinetobacter	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Aerococcus spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Alicyclobacillus spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Anaerococcus spp.	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Atopobium spp.	12 (13,91%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,93$, p=0,333
Bacteroides spp.	12 (13,91%)	-	$\chi^2=3,94$, p=0,047
Burkholderia spp.	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Campylobacter spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Capnocytophaga	4 (4,40%)	-	$\chi^2=0,54$, p=0,462
Clostridium spp.	7 (7,69%)	-	$\chi^2=1,71$, p=0,191
Corynebacterium spp.	20 (21,98%)	2 (5,41%)	$\chi^2=3,98$, p=0,046
Dialister spp.	21 (23,08%)	1 (2,70%)	$\chi^2=6,31$, p=0,012
Enterobacter	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$, p=0,902
Enterococcus spp.	14 (15,38%)	2 (5,41%)	$\chi^2=1,57$, p=0,210
Escherichia coli	3 (3,31%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Eubacterium spp.	12 (13,19%)	-	$\chi^2=3,94$, p=0,047
Fusobacterium spp.	15 (16,48%)	4 (10,81%)	$\chi^2=0,25$, p=0,617
Gardnerella vaginalis	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$, p=0,902
Globicatella spp.	1 (1,10%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Klebsiella spp.	-	1 (2,70%)	$\chi^2=0,22$, p=0,640
Lachnobacterium spp.	4 (4,40%)	-	$\chi^2=0,54$, p=0,462
Lactobacillus spp.	65 (71,43%)	20 (54,05%)	$\chi^2=2,82$, p=0,092
Leptotrichia spp.	18 (19,78%)	-	$\chi^2=6,96$, p=0,008
Megasphaera spp.	9 (9,89%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Mobiluncus	2 (2,20%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,15$, p=0,700
Morganella spp.	6 (6,59%)	-	$\chi^2=0,15$, p=0,700
Morgnella morganii	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$, p=0,902
Mycoplasma spp.	6 (6,59%)	3 (8,11%)	$\chi^2=1,30$, p=0,254
Odoribacter spp.	6 (6,59%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,20$, p=0,653
Parabacteroides spp.	7 (7,69%)	-	$\chi^2=1,71$, p=0,191
Peptoniphilus spp.	1 (1,10%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,02$, p=0,902
Peptostreptococcus spp.	2 (2,20%)	2 (5,41%)	$\chi^2=0,15$, p=0,700
Porphyromonas spp.	19 (20,88%)	-	$\chi^2=7,50$, p=0,006
Prevotella spp.	23 (25,27%)	1 (2,70%)	$\chi^2=7,83$, p=0,006
Pseudomonas	2 (2,20%)	-	$\chi^2=0,02$, p=0,902
Sneathia spp.	3 (3,30%)	-	$\chi^2=0,22$, p=0,636
Staphylococcus spp.	23 (25,27%)	10 (27,03%)	$\chi^2=0,00$, p=0,986
Streptococcus spp.	16 (17,58%)	7 (18,92%)	$\chi^2=0,01$, p=0,939
Ureaplasma spp.	5 (5,49%)	-	$\chi^2=0,91$, p=0,341
Veilonella spp.	7 (7,69%)	1 (2,70%)	$\chi^2=0,43$, p=0,512

основной группы между *Odoribacter spp.* и *Morgnella morganii* (R=0,563), *Acidaminococcus* и *Acinetobacter* (R=0,570), сильная корреляционная связь отмечена между *Campylobacter spp.* и *Eubacterium spp.* (R=0,702) (p<0,05).

Корреляционные связи средней силы от-

мечены у пациенток группы сравнения между *Staphylococcus spp.* и *Fusobacterium spp.* (R=0,572), *Dialister spp.* и *Megasphaera spp.* (R=0,697), *Dialister spp.* и *Corynebacterium spp.* (R=0,697), *Dialister spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (R=0,697), *Megasphaera spp.* и *Peptoniphilus spp.*

($R=0,697$), *Megasphaera* spp. и *Klebsiella* ($R=0,697$), *Veilonella* spp. и *Megasphaera* spp. ($R=0,697$), *Veilonella* spp. и *Corynebacterium* spp. ($R=0,697$), *Veilonella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R=0,697$), *Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R=0,697$), *Corynebacterium* spp. и *Klebsiella* ($R=0,697$), *Dialister* spp. и *Peptostreptococcus* spp. ($R=0,697$), *Peptoniphilus* spp. и *Megasphaera* spp. ($R=0,697$), *Peptoniphilus* spp. и *Corynebacterium* spp. ($R=0,697$, $p<0,05$).

Интерес представляют полученные данные не только о составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом, но и группы сравнения. Так, в литературных источниках указывается, что у здоровых пациенток микробиом в основном представлен лактобактериями [14]. По результатам проведенного исследования не выявлено статистически значимых различий при сравнении частоты обнаружения *Lactobacillus* spp. у пациенток основной групп и группы сравнения.

У всех обследованных пациенток изучался микробный состав половых путей методом ПЦР. В составе микробиома полости матки у 75 (82,42%) женщин с хроническим эндометритом и у 13 (35,14%) пациенток группы сравнения присутствуют микроорганизмы, не выявленные методом ПЦР в цервикальном канале ($\chi^2=30,33$, $p<0,001$). Следует отметить, что в повседневной практике этиотропную терапию воспалительных процессов полости матки принято назначать, основываясь на данных исследования материала из цервикального канала.

Полученные данные о несоответствии микроорганизмов в цервикальном канале и в полости матки совпадают с данными других авторов [15]. Однако в данном исследовании был использован культуральный метод исследования.

В то же время, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии контаминации проб из полости матки материалом из влагалища при трансцервикальном заборе материала, что могло бы повлиять на интерпретацию результатов.

Необходимо отметить, что у 90,11% пациенток с хроническим эндометритом и у 91,89% пациенток группы сравнения полость матки не является стерильной. Полученные данные отличаются от результатов, полученных нами ранее при исследовании этиологии хронического эндометрита с помощью культурального метода. В данном исследовании микроорганизмы в полости

матки статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом – в 62,00% случаях, по сравнению с 15,00% в группе сравнения ($\chi^2=12,63$, $p=0,001$) [16].

Таким образом, при использовании метода секвенирования 16spPHK установлено, что полость матки не является стерильной у пациенток обеих групп, а у пациенток с хроническим эндометритом характеризуется присутствием генетического материала 41 вида микроорганизмов и их сочетаний.

Заключение

Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом представлен большим разнообразием видов микроорганизмов и их сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз. В составе микробиома полости матки у пациенток с хроническим воспалительным процессом полости матки преобладают трудно культивируемые микроорганизмы, что может привести к неправильной интерпретации при использовании культурального метода исследования.

Эндометрий пациенток группы сравнения также не является стерильным, однако представлен меньшим количеством видов микроорганизмов, у большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов.

Выявление возбудителей хронического эндометрита в материале из цервикального канала ведет к ошибкам в трактовке этиологии воспаления эндометрия и нерациональной этиотропной терапии, значимо снижая эффективность лечения.

С помощью метода секвенирования 16spPHK можно определить уникальный микробиом полости матки пациенток с хроническим эндометритом для определения этиологического фактора воспаления и его вклада в реализацию вторичных изменений.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (№ госрегистрации 20164462 от 05.12.2016).

Financing. The study was sponsored by the Innovation Fund of the Gomel Regional Executive Committee (State Registration No. 20164462 of 05.12.2016).

Литература

- Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015 May. – Vol. 212, N 5. – P. 611.
- Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Dec. – Vol. 215, N 6. – P. 684–703.
- Macpherson, A. J. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system / A. J. Macpherson, M. G. de Agüero, S. C. Ganai-Vonarburg // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 508–517.
- A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Munoz [et al.] // *Microbiome.* – 2017 Apr. – Vol. 5, N 1. – P. 48.
- Women and their microbes: the unexpected friendship / J. A. Younes [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2017 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 16–32.
- How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2018 Jul. – Vol. 24, N 4. – P. 393–415.
- Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / R. L. Fang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 1581–1592.
- Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J. M. Franasiak [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 129–136.
- Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gen / X. Tao [et al.] // *Human Microbiome J.* – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 15–21.
- Современные представления о микробиоте в гинекологии / Г. И. Табеева [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 2. – С. 38–44.
- Микробиом верхних отделов женской репродуктивной системы / В. В. Барина [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 3. – С. 12–17.
- Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16pPHK / Ю. А. Лызикова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2018. – № 4. – С. 24–30.
- Определение видового состава микробных сообществ в образцах различных тканей человека с использованием технологии фрагментного анализа ДНК / Е. В. Воропаев [и др.] // *Лаборатор. диагностика. Восточ. Европа.* – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 488–496.
- Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008 Mar. – Vol. 89, N 3. – P. 677–684.
- Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Dec. – Vol. 215, N 6. – P. 684–703.
- Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 122–127.

Поступила 03.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
- Moreno I, Codoñer F, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):684–703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
- Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017 Aug;17(8):508–517. doi: 10.1038/nri.2017.58
- Perez-Munoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017 Apr;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4
- Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018 Jan;26(1):16–32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008
- Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update.* 2018 Jul;24(4):393–415. doi: 10.1093/humupd/dmy012
- Fang R-L, Chen L-X, Shu W-S, Yao S-Z, Wang S-W, Chen Y-Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res.* 2016 Mar;8(3):1581–92.
- Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jan;33(1):129–36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z
- Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT, Rajchel J, Bedardb J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gen. *Human Microbiome J.* 2017;3(1):15–21. doi: 10.1016/j.humic.2017.01.004
- Tabeeva GI, Dumanovskaia MR, Chernukha GE, Pripitnevich TV. Modern concepts of microbiota in gynecology. *Akusherstvo Ginekologiya.* 2020;(2):38–44. (In Russ.)
- Barinova VV, Kuznetcova NB, Bushtyreva IO, Sokolova

- КМ, Polev DE, Dudurich VV. Microbiome of the upper divisions of the female reproductive system. *Akusherstvo Ginekologiya*. 2020;(3):12-7.
12. Lyzikova IuA, Osipkina OV, Ziatkov AA, Rubanik NN. Results of identification of microorganisms in the uterine cavity using the method of sequencing the 16rRNA gene fragment. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2018;(4):24-30. (In Russ.)
 13. Voropaev EV, Osipkina OV, Baranov OIu, Ziatkov AA, Shaforost AS, Platoshkin EN, i dr. Determination of the species composition of microbial communities in samples of various human tissues using DNA fragment analysis technology. *Laborator Diagnostika Vostoch Evropa*. 2018;7(4):488-96. (In Russ.)
 14. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):677-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
 15. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
 16. Lyzikova IuA. Choice of tactics for the treatment of chronic endometritis based on immunohistochemical and microbiological studies of the endometrium. *Vestn Smolen Gos Med Akad*. 2019;18(2):122-7. (In Russ.)

Submitted 03.07.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Лызикова Ю.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>.

Information about authors:

Lyzikova Yu.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П. E-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Лызикова Юлия Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Yuliya A. Lyzikova.

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ И ИХ РЕЦЕПЦИЯ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

НАУМОВ А.Д.

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 86-91.

THE CONTENT OF SEX STEROIDS AND THEIR RECEPTION IN EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIC RADIATION IMPACT

NAVUMAU A.D.

Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):86-91.

Резюме.

Проблема последствий длительного воздействия малых доз ионизирующего излучения до последнего времени остается малоизученной. Сложность оценок и прогнозирования заключается в том, что в условиях хронического облучения в организме активируются и играют активную роль клеточные репаративные системы, с которыми связаны возможности адаптации к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

Цель статьи – показать современное состояние проблемы длительного воздействия малых доз ионизирующих излучений, концентрируя внимание на содержании в крови и рецепции эстрадиола и прогестерона в органе-мишени (матка крыс) при внешнем облучении организма.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самках. Определение содержания эстрадиола и прогестерона в крови проводили с помощью стандартных диагностических наборов. При изучении рецепции стероидов использован радиолигандный метод.

Результаты. Изучены ранние и отдаленные эффекты длительного действия ионизирующего излучения на содержание эстрадиола и прогестерона в крови, их рецепцию в органе-мишени. Установлено, что в условиях эксперимента внешнее гамма-облучение не сопровождалось достоверным изменением содержания половых стероидов в крови. Отмечено изменение количества цитозольных рецепторов эстрадиола и прогестерона в матке облученных самок-крыс.

Заключение. Хроническое гамма-облучение оказывает дестабилизирующее влияние на систему стероидной регуляции, что может привести к нарушению физиологических функций организма.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, кровь, содержание стероидных гормонов, рецепторы гормонов, γ-облучение.

Abstract.

The problem of the possible consequences of long-term low doses exposure to ionizing radiation still remains little-studied. The complexity associated with assessment and prognostication in these studies are linked with the activity of cell reparation systems that help the organisms to adapt to the changing internal and external environmental conditions.

Objectives. To show the current state of the problem of small doses impact of ionizing radiation, the main focus being on the content in the blood and reception of estradiol and progesterone in a target organ (rat's uterus) exposed to external radiation.

Material and methods. The experiments were conducted on mongrel laboratory female rats. Standard diagnostic kits were used to measure the blood levels of estradiol and progesterone. The reception of the steroids was studied with the help of a radioligand method.

Results. The early and remote effects of long-time ionizing radiation on the content of estradiol and progesterone in the blood and their reception in target organs have been studied. It has been established that in the conditions of an experiment external gamma radiation didn't cause any reliable change in sex steroids of the blood. A change in the quantity of estradiol and progesterone cytosolic receptors has been found in the uterus of irradiated female rats.

Conclusions. Chronic gamma radiation exerts a destabilizing effect on the system of steroid regulation, which can lead to a disturbance of physiological functions in the body.

Key words: estradiol, progesterone, blood, steroid hormone content, hormone receptors, γ -irradiation.

Население и вся жизнь на планете зависят от качества среды обитания. На протяжении многих десятилетий человечеству известно, что от состояния природной среды зависят наши функциональные способности и резервы. Однако в современных условиях на эту информационно-функциональную систему человека, животных и растений наложилась сеть радиационных воздействий.

Наибольший интерес в этом плане связан с изучением длительного и непрерывного действия ионизирующих излучений на человека и животных. Эта проблема приобрела чрезвычайную актуальность в связи с тем, что в результате катастрофы на ЧАЭС и аварии на АЭС Фукусима-1 на загрязненных территориях значительно повысился радиационный фон и население оказалось в условиях постоянного внешнего и внутреннего облучения. Стало очевидным, что научные представления о закономерностях и механизмах биологического действия ионизирующих излучений в малых дозах (внешнего, внутреннего и их различных сочетаний), особенно в условиях пролонгированного облучения и при одновременном изменении среды обитания, весьма ограничены [1-4]. Существует достаточно доказательств воздействия больших доз ионизирующих излучений на здоровье человека и животных в условиях клиники и эксперимента, однако эти результаты не могут быть экстраполированы для отражения воздействия «в дикой природе» и при относительно малых дозах длительного радиационного воздействия. В этих условиях становится актуальным детальное изучение низкоинтенсивного облучения, поскольку имеются данные о его высоком трансформирующем влиянии на клетки, что увеличивает опасность канцерогенеза [1, 4-7].

Ряд исследователей указывает на то, что многие защитно-адаптационные реакции, особенно при воздействии на организм сильных и длительных повреждающих факторов, к которым

в частности относится ионизирующая радиация, реализуются прежде всего на уровне нейроэндокринной системы [2, 6-9].

В радиобиологии известно о высокой радиочувствительности репродуктивной системы. Считается, что нарушения, возникающие в репродуктивной системе при действии малых доз ионизирующей радиации, являются результатом как прямого, так и опосредованного через нейроэндокринную систему влияния облучения. Они чаще всего проходят на фоне выраженных эндокринных дисфункций, причем стойкие изменения в данной системе могут наблюдаться при низких дозах облучения [3, 6, 7].

В регуляции репродуктивной функции женского организма особую роль играют половые стероиды (эстрадиол и прогестерон), действие которых зависит от специфического взаимодействия с транспортными белками крови и внутриклеточными рецепторами клеток-мишеней, гормон-зависимых и -чувствительных органов [2, 10, 11].

В научной литературе практически отсутствуют данные о состоянии системы стероидной регуляции при длительном γ -облучении организма, а такие сведения могут быть полезными при выявлении изменений в репродуктивной функции, связанной с механизмом действия гормонов.

Материал и методы

Работа проводилась на базе Государственного научного учреждения «Институт радиобиологии» НАН Беларуси.

Эксперименты выполнены на беспородных лабораторных (6-месячных) крысах-самках с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных (стандартный уход и содержание в виварии, адаптация к условиям эксперимента, соблюдение асептики и антисептики при операциях) [12].

Исследовались ранние и отдаленные эффекты действия ионизирующего излучения при дозах 0,25 и 0,5 Гр на содержание эстрадиола и прогестерона в крови и их рецепцию в органе-мишени. Животных подвергали облучению на установке «Гаммарид 192/120» при мощности дозы облучения – 44 мГр/час с продолжительностью воздействия в случае дозы 0,25 Гр – 26 дней, при дозе 0,5 Гр – 52 дня. Взятие экспериментального материала осуществлялось на 3-, 10-е сутки после длительного гамма-облучения.

Определение содержания эстрадиола и прогестерона в крови проводили с помощью стандартных диагностических наборов ХОП ИБОХ НАН Республики Беларусь.

При изучении состояния системы рецепции стероидных гормонов в крови в качестве лигандов использовали [2, 4, 6, 7] – ^3H -эстрадиол и [1, 2, 6, 7] – ^3H -прогестерон производства «ГИПХ», Санкт-Петербург. Рецепцию эстрадиола и прогестерона в матке экспериментальных животных проводили с использованием метода насыщающего анализа. Гомогенаты матки центрифугировали при 37000 об/мин 1 час в центрифуге Beckman L8-50 M/E (ротатор 50 Ti). Полученную надосадочную жидкость (цитозоль) инкубировали с возрастающими концентрациями ^3H -стероидов (0,1-5,0 нМ для эстрадиола и 0,4-20,0 нМ для прогестерона). Для подавления связывания ^3H -прогестерона с транспортными белками (транскортином) в пробы вносили кортизол в конечной концентрации $1,0 \times 10^{-9} \text{ M}^{-1}$.

Свободный и связанный белками стероид разделяли методом твердофазной адсорбции на декстран-покрытом угле (активированный уголь Norit A – 0,5%, декстран Т-70 – 0,05%). Длительность адсорбции составляла 3-5 минут. Далее уголь осаждали при 2000-3000 g в течение 3 минут. Определение радиоактивности проводили на β -сцинтилляционном счетчике Mark-III [12].

Результаты обрабатывали статистически с применением t критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Одним из свидетельств раннего нарушения в нейроэндокринной системе при общем внешнем облучении является изменение содержания гормонов в крови. Полученные нами данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что хроническое облучение 6-мес. самок крыс в дозе 0,25 и 0,50 Гр (26 и 52 дня соответственно) на 3- и 10-е сутки после прекращения воздействия не приводило к статистически значимым изменениям содержания эстрадиола в крови.

В то же время, длительное гамма-облучение вызывает количественное увеличение числа цитозольных рецепторов эстрадиола в матке 6-мес. крыс в 3 раза на 3-и сутки при суммарных дозах облучения 0,25 (26 дней облучения) и 0,5 Гр (52 дня облучения) и в 2 раза – на 10-е сутки при дозе 0,25 Гр (табл. 2). Облучение в дозе 0,5 Гр на 10-е сутки не сопровождалось столь существенными, по сравнению с контролем, измене-

Таблица 1 – Содержание эстрадиола в сыворотке крови крыс-самок, подвергшихся в 6-мес. возрасте длительному воздействию гамма-облучения (нмоль/л, $M \pm m$)

Контроль	Доза облучения (Гр)	Сутки после облучения	
		3-и	10-е
0,41±0,08 n=8	0,25	0,35±0,07 n=6	0,39±0,15 n=6
	0,50	0,47±0,10 n=6	0,42±0,12 n=6

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю ($P < 0,05$).

Таблица 2 – Содержание цитозольных рецепторов эстрадиола в матке крыс-самок, подвергшихся в 6-мес. возрасте длительному гамма-облучению в малых дозах (фмоль/мг белка, $M \pm m$)

Орган-мишень	Контроль	Доза облучения (Гр)	Сутки после облучения	
			3-и	10-е
Матка	302,90±15,40 n=8	0,25	1103,60±17,40*	682,70±14,20*
		0,50	849,50±19,20*	473,00±13,70*

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю ($P < 0,05$).

ниями количества рецепторов в матке половозрелых крыс.

В ходе исследований содержания прогестерона в крови длительно облучавшихся самок крыс установлено отсутствие существенных изменений в концентрации гормона (табл. 3).

Работы по определению содержания рецепторов прогестерона показали (табл. 4.), что длительное гамма-облучение в малых дозах сопровождается значительным увеличением числа мест специфического связывания стероида в матке экспериментальных животных ($P < 0,05$).

Человек и животные в условиях радиационного загрязнения местности подвергаются не только хроническому внешнему облучению, но и внутреннему воздействию инкорпорированных радионуклидов, длительно поступающих в организм. В связи с вышесказанным важно было изучить возможность изменения содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, а также рецепцию стероидов в матке крыс-самок в эксперименте с введением цезия-137 (^{137}Cs , в количестве 20 кБк/крыса в день в течение 16 дней). Поглощенная доза от внутреннего облучения после введения ^{137}Cs в дозе 320 кБк составила к концу 1-го месяца 0,15 Гр, 3-го – 0,26 Гр, 6-го – 0,26 Гр.

После проведения серии экспериментов были получены результаты, свидетельствующие о том, что длительное введение животным радиоактивного цезия не сопровождается в последующие сроки наблюдения изменением содержания эстрадиола и прогестерона в крови.

При анализе состояния цитозольной рецепции эстрадиола получены данные, указывающие на наличие существенных ее изменений у особей, подвергшихся воздействию инкорпорированного ^{137}Cs . Так, через 3 мес. после прекращения поступления радиоактивного вещества происходило статистически достоверное ($P < 0,05$) увеличение содержания рецепторов в матке экспериментальных животных ($372,5 \pm 17,5$ фмоль/мг белка), а в дальнейшем (через 6 месяцев) их количество было ниже ($176,5 \pm 14,4$ фмоль/мг белка) контрольных значений ($302,9 \pm 15,4$ фмоль/мг белка).

При поступлении ^{137}Cs в организм экспериментальных животных, как и в случае с рецепторами эстрадиола, отмечено увеличение специфического связывания стероида в матке на 3-й мес. ($0,95 \pm 0,11$ пмоль/мг белка) и уменьшение количества рецепторов прогестерона к 6-му мес. ($0,42 \pm 0,05$ пмоль/мг белка) после прекращения введения радионуклида ($P < 0,05$).

Таким образом, длительное воздействие ионизирующего излучения на организм в низких дозах может приводить к изменению состояния цитозольной рецепции половых стероидов в органах-мишенях.

Заключение

Ионизирующая радиация играет существенную роль во всех процессах, происходящих на земле, являясь «первичным» экологическим фактором. На нынешнем этапе развития человек

Таблица 3 – Содержание прогестерона в сыворотке крови крыс-самок, подвергшихся в 6-мес. возрасте длительному воздействию гамма-облучения в малых дозах (нмоль/л, $M \pm m$)

Контроль	Доза облучения (Гр)	Сутки после облучения	
		3-и	10-е
$2,31 \pm 0,28$ n=8	0,25	$2,55 \pm 0,34$ n=6	$2,42 \pm 0,52$ n=6
	0,50	$2,80 \pm 0,40$ n=6	$2,63 \pm 0,45$ n=6

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю ($P < 0,05$).

Таблица 4 – Содержание цитозольных рецепторов прогестерона в матке крыс-самок, подвергшихся в 6-мес. возрасте длительному гамма-облучению в дозе 0,50 Гр (фмоль/мг белка, $M \pm m$)

Орган-мишень	Контроль	Доза облучения (Гр)	Сутки после облучения	
			3-и	10-е
Матка	$637,00 \pm 83,00$ n=8	0,25	$1025,80 \pm 88,00^*$	$898,00 \pm 81,00^*$
		0,50	$1234,50 \pm 96,00^*$	$973,00 \pm 103,00^*$

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю ($P < 0,05$).

существенно трансформировал естественный радиационный фон, резко увеличивая его значение и изменяя параметры, следствием чего стало радиационное загрязнение среды обитания. С радиационным загрязнением связано неблагоприятное изменение среды обитания – насыщение ее энергией.

В ходе исследований установлено, что длительное воздействие внешнего гамма-облучения может сопровождаться изменениями на уровне цитозольной рецепции эстрадиола и прогестерона в матке экспериментальных животных с сохранением уровня гормона в крови. Это может привести к нарушению физиологических функций организма.

В условиях радиационного загрязнения местности человек и животные подвергаются не только внешнему облучению, но и внутреннему воздействию инкорпорированных радионуклидов. Введение в организм животных радиоактивного цезия-137 (в количестве 320 кБк) не сопровождалось изменением концентрации эстрадиола и прогестерона в крови через 3 и 6 месяцев после прекращения поступления. Поступление цезия-137 в организм приводило к достоверным изменениям рецепции эстрадиола и прогестерона в матке (увеличение числа рецепторов через 3 мес. и снижение через 6 мес.).

Выяснение молекулярных механизмов изменения эндокринной регуляции, в частности, в эстроген- и прогестин-рецепторных системах организма в ходе развития хронического радиационного воздействия при сравнительно малых дозах внешнего и внутреннего облучения является одной из наиболее актуальных в настоящее время проблем биологии и медицины. Это обусловлено несколькими причинами, основными из которых являются радионуклидное загрязнение территории Беларуси после Чернобыльской трагедии, изменения заболеваемости в этих районах, в особенности нейроэндокринного профиля, и необходимостью разработки новых методов прогноза, лечения и профилактики. Расшифровка механизмов, лежащих в основе стероид-рецепторной регуляции детородной функции, могла бы обеспечить прогресс в областях как фундаментальной

биохимии гормонов, так и прикладной медицинской эндокринологии и гинекологии.

Литература

1. Василенко, И. Я. Чернобыльская авария: медицинские последствия облучения в малых дозах / И. Я. Василенко, О. И. Василенко // Бюл. по атом. энергии. – 2003. – № 4. – С. 48–52.
2. Попов, Е. Г. Радиационно-индуцированные изменения характеристик андроген-специфичных белков и их вклад в нарушения гормональной регуляции / Е. Г. Попов, А. Д. Наумов // Современные проблемы биохимии : учеб. пособие для студентов и магистрантов высш. учеб. заведений по биол. специальностям / под ред. А. П. Солодкова, А. А. Чиркина. – Витебск : УО «ВГУ им. П. М. Машерова», 2010. – Гл. 10. – С. 231–254.
3. Попов, Е. Г. Андрогены, андроген-специфичные белки и ионизирующая радиация : монография / Е. Г. Попов. – Минск : Право и экономика, 2013. – 221 с.
4. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных : учеб. для биол. специальностей вузов / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайсон. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Высш. шк., 2004. – 549 с.
5. Бекман, И. Н. Радиоэкология и экологическая радиохимия : учебник для вузов / И. Н. Бекман. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Юрайт, 2019. – 497 с.
6. Дедов, В. И. Радиационная эндокринология / В. И. Дедов, И. И. Дедов, В. Ф. Степаненко. – Москва : Медицина, 1993. – 208 с.
7. Основы радиобиологии и радиационной медицины : учеб. пособие / А. Н. Гребенюк [и др.]. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2012. – 232 с.
8. Дедов, И. И. Эндокринология : учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. Ф. Фадеева. – Москва : ГЭОР-ТАР-Медиа, 2014. – 432 с.
9. Попов, Е. Г. Влияние радиоэкологических факторов на показатели андроген-зависимой регуляции организма у облученных родителей и их потомков / Е. Г. Попов, В. В. Селявко // Экол. вестн. – 2009. – № 3/4. – С. 59–68.
10. Панин, Л. Е. Транспортные формы стероидных гормонов в крови, их связь с развитием некоторых физиологических и патологических процессов / Л. Е. Панин // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 31–37.
11. Filchenkov, G. N. The low dose gamma ionising radiation impact upon cooperativity of androgen-specific proteins / G. N. Filchenkov, E. H. Popoff, A. D. Naumov // J. Environ. Radioact. – 2014 Jan. – Vol. 127. – P. 182–190.
12. Мельник, С. Н. Действие биметила на специфическое связывание эстрадиола кардиомиоцитами крыс в условиях ионизирующего излучения и стресса / С. Н. Мельник // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 2. – С. 103–106.

Поступила 29.09.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Vasilenko Ila, Vasilenko OI. Chernobyl Accident: Medical Consequences of Low Dose Irradiation. *Biul Atom Energii*. 2003;(4):48-52. (In Russ.)
2. Popov EG, Naumov AD. Radiation-induced changes in the characteristics of androgen-specific proteins and their contribution to hormonal dysregulation. Solodkov AP, Chirkin AA, red. V: *Sovremennye problemy biokhimii: ucheb posobie dlia studentov i magistrantov vyssh ucheb zavedenii po biol spetsial'nostiam*. Vitebsk, RB: UO «VGU im PM Masherova»; 2010. Gl 10. P. 231-54. (In Russ.)
3. Popov EG. Androgens, androgen-specific proteins, and ionizing radiation: monografiia. Minsk, RB: Pravo i ekonomika; 2013. 221 p. (In Russ.)
4. Iarmonenko SP, Vaison AA. Radiobiology of humans and animals: ucheb dlia biol spetsial'nostei vuzov. 3-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Vyssh shk; 2004. 549 p. (In Russ.)
5. Bekman IN. Radioecology and ecological radiochemistry: ucheb dlia vuzov. 2-e izd, ispr i dop. Moscow, RF: Iurait; 2019. 497 p. (In Russ.)
6. Dedov VI, Dedov II, Stepanenko VF. Radiation endocrinology. Moscow, RF: Meditsina; 1993. 208 p. (In Russ.)
7. Grebeniuk AN, Strelova Olu, Legeza VI, Stepanova EN. Fundamentals of Radiobiology and Radiation Medicine: ucheb posobie. Saint Petersburg, RF: Foliant; 2012. 232 p. (In Russ.)
8. Dedov II, Melnichenko GA, Fadeeva VF. Endocrinology: uchebnik. Moscow, RF: GEORTAR-Media; 2014. 432 p. (In Russ.)
9. Popov EG, Seliavko VV. Influence of radioecological factors on the indices of androgen-dependent regulation of the organism in irradiated parents and their offspring. *Ekol Vestn*. 2009;(3-4):59-68. (In Russ.)
10. Panin LE. Transport forms of steroid hormones in the blood, their relationship with the development of some physiological and pathological processes. *Biul SO RAMN*. 2012;32(1):31-7. (In Russ.)
11. Filchenkov GN, Popoff EH, Naumov AD. The low dose gamma ionising radiation impact upon cooperativity of androgen-specific proteins. *J Environ Radioact*. 2014 Jan;127:182-90. doi: 10.1016/j.jenvrad.2013.02.002
12. Mel'nik SN. Effect of bimethyl on the specific binding of estradiol in rat cardiomyocytes under conditions of ionizing radiation and stress. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2010;(2):103-6. (In Russ.)

Submitted 29.09.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Наумов А.Д. – д.б.н., доцент, профессор кафедры радиологии и биофизики, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины.

Information about authors:

Navumau A.D. – Doctor of Biological Sciences, professor of the Chair of Radiology & Biophysics, Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210036, г. Витебск, пр. Независимости, 14. E-mail: adnaumov@tut.by – Наумов Александр Дмитриевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210036, Vitebsk, 14 Nezavisimosty ave. E-mail: adnaumov@tut.by – Aliaksandr D. Navumau.

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ

СТАВЧИКОВ Е.Л., ЗИНОВКИН И.В., МАРОЧКОВ А.В.

Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 92-98.

C-REACTIVE PROTEIN AS A CRITERION OF TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS WITH PURULENT-NECROTIC SOFT TISSUE INFECTIONS BY MEANS OF VACUUM THERAPY

STAVCHIKOV E.L., ZINOVKIN I.V., MAROCHKOV A.V.

Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):92-98.

Резюме.

В последние десятилетия наибольший интерес вызывает метод лечения острых и хронических ран при помощи отрицательного давления. Среди биохимических показателей динамика содержания С-реактивного белка (СРБ) изучена недостаточно, неизвестна корреляция содержания СРБ при использовании физических методов лечения хронических ран.

Цель – изучение определения содержания СРБ в сыворотке крови пациентов как объективного лабораторного критерия эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей различных локализаций при использовании вакуумной терапии.

Материал и методы. В проспективном нерандомизированном обсервационном исследовании приняло участие 24 пациента. Для решения поставленной цели пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты, у которых на фоне общего лечения проводилась вакуумная терапия (n=13); группа 2 – пациенты, у которых использовали традиционные методы лечения (n=11). У пациентов обеих групп проводили забор крови для определения содержания СРБ до операции, через 2 суток после операции и через 5 суток после операции.

Результаты. На 1 этапе исследования содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов составило 106,70 (29,12;184,17) мг/л, на 2 этапе наблюдалось незначительное уменьшение СРБ, что составило 41,13 (17,61;172,46) мг/л ($p>0,05$). На 3 этапе содержание СРБ уменьшилось по сравнению с этапом 1 и этапом 2 – 39,24 (8,31;94,32) мг/л ($p=0,01$).

Уровень СРБ был равен на 1 этапе в группе 1 – 101,09 (30,59;206,99) мг/л, а в группе 2 – 112,3 (22,10;150,71) мг/л ($p>0,05$). Содержание СРБ на 2 этапе было равно: 33,50 (12,51;132,82) мг/л в группе 1 и 107,74 (31,36;177,75) мг/л в группе 2 ($p>0,05$). На 3 этапе уровень СРБ был равен: 13,88 (05,94;104,12) мг/л в группе 1 и 52,97 (18,28;97,00) мг/л в группе 2 ($p<0,05$).

Заключение. Контроль содержания уровня С-реактивного белка в сыворотке крови является объективным лабораторным критерием эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей при использовании вакуумной терапии.

Ключевые слова: С-реактивный белок, вакуумная терапия, раневая инфекция, критерии эффективности.

Abstract.

In recent decades, a method of treating acute and chronic wounds with the use of negative pressure has aroused great interest. Among the biochemical parameters, the dynamics of the C-reactive protein (CRP) content has not been studied sufficiently, and the correlation of the CRP content when using physical methods for treating chronic wounds is unknown. Objectives. To study the determining of CRP content in the blood serum of patients as an objective laboratory criterion for

the effectiveness of treating of patients with purulent-necrotic soft tissue infections of various localizations using vacuum therapy.

Material and methods. A prospective non-randomized observational study involved 24 patients. To achieve the set goal, all patients were divided into groups: group 1 included patients who received vacuum therapy during general treatment (n=13); group 2 was composed of patients who underwent traditional treatment (n=11).

In patients of both groups, blood samples were taken to determine the CRP content before surgery, in 2 days after surgery, and in 5 days after surgery.

Results. At the first stage of the study, the blood serum CRP content in patients was 106.70 (29.12; 184.17) mg/l, at the second stage, a slight decrease in CRP was observed, which made up 41.13 (17.61; 172.46) mg/l ($p>0.05$). At the third stage, the CRP content decreased compared to the first and the second stages – 39.24 (8.31; 94.32) mg/l ($p=0.01$).

The level of CRP at the first stage in group 1 equalled 101.09 (30.59; 206.99) mg/l, and in group 2 – 112.3 (22.10; 150.71) mg/l ($p>0.05$). The CRP content at the second stage amounted to 33.50 (12.51; 132.82) mg/l in group 1 and 107.74 (31.36; 177.75) mg/l in group 2 ($p>0.05$). At the third stage, the CRP level was 13.88 (05.94; 104.12) mg/l in group 1 and 52.97 (18.28; 97.00) mg/l in group 2 ($p<0.05$).

Conclusions. The monitoring of the C-reactive protein level in the blood serum is an objective laboratory criterion to evaluate the treatment effectiveness of patients with purulent-necrotic soft tissue infections by means of vacuum therapy.

Key words: C-reactive protein, vacuum therapy, wound infection, efficacy criteria.

Среди всех хирургических пациентов раневая инфекция встречается у 35-45%, сроки лечения которых значительно превышают среднестатистические. В структуре заболеваемости пациенты с длительно незаживающими ранами занимают до 4%, что связано с сопутствующей патологией и локализацией патологического процесса [1].

Современные подходы к лечению ран направлены на максимальное уменьшение фаз раневого процесса за счёт совершенствования лечебного процесса. Данная цель достигается применением различных методов физического и медикаментозного воздействия на рану [2, 3]. При схожих клинических вариантах раневого дефекта использование различных лечебных подходов приводит к отличающимся результатам.

Для оценки эффективности заживления хронических ран существуют как субъективные методы контроля, к которым относятся клиническое наблюдение за очищением раны и появление грануляций, появление эпителизации, нормализация температуры тела, так и объективные – цитологические и микробиологические исследования раневых мазков, измерение pH раневой среды, лазерная доплеровская флоуметрия, транскутанное напряжение кислорода и использование современной компьютерной видеометрии [4].

В лечении гнойно-некротической инфекции мягких тканей большая роль отводится хирургическому этапу, а в послеоперационном периоде необходимо достичь перехода раневого процесса в фазу регенерации. В последние де-

сятилетия наибольший интерес вызывает метод лечения острых и хронических ран при помощи отрицательного давления (NPWT – Negative Pressure Wound Treatment). В основе этого метода лежит использование закрытой герметичной дренажной системы и медицинского насоса, поддерживающего отрицательное давление, в результате чего создаются оптимальные условия для быстрого очищения и заживления раны [5, 6].

Вакуум-терапия улучшает течение всех стадий раневого процесса за счет уменьшения локального отека и усиления местного кровотока, способствует снижению уровня микробной обсемененности ран, сокращает размеры зоны поражения. На фоне применения технологии уменьшается экссудация в области раны, поддерживается влажная среда, являющаяся залогом успешного заживления дефекта мягких тканей [7, 8].

При изучении данных, которые отражают оценку эффективности лечения некротизирующей инфекции мягких тканей, доказательства оценки достоверно не определены. Среди биохимических показателей динамика содержания С-реактивного белка (далее СРБ) изучена недостаточно, неизвестна корреляция содержания СРБ при использовании физических методов лечения хронических ран. Учитывая противоречивость данных, нами произведено определение динамики СРБ у пациентов с раневой инфекцией с использованием вакуумной повязки.

СРБ – один из наиболее патогномоничных маркеров острого воспаления. СРБ синтезирует-

ся преимущественно в гепатоцитах, его синтез активируется иммунными комплексами, антигенами, бактериями, грибами. Концентрация СРБ в крови имеет высокую вариабельность с активностью заболевания, стадией процесса [9]. Уровень СРБ многократно увеличивается при воспалениях различной локализации и этиологии при травмах, при хирургических вмешательствах, опухолях, сопровождающихся воспалением и девитализацией тканей, а также мгновенно снижается при отсутствии инфекционных осложнений [10-12].

В базах данных PubMed в последние 10 лет за период с 2010 по 2019 гг. при поиске с введением ключевых слов «вакуумная терапия ран» (NPWT) зарегистрировано 3375 публикаций по исследованию лечения ран вакуумными повязками. При поиске с введением ключевых слов «вакуумная терапия ран» (NPWT) и «С-реактивный белок» (CRP) за период с 2010 по 2019 гг. зарегистрировано 15 публикаций. В частности, динамика уровня СРБ при лечении остеомиелита грудины после кардиохирургических операций в сочетании с наложением вакуумной повязки уже изучалась в исследованиях Ронни Густафссона с соавторами. Автор отмечает, что у 16 пациентов имело место устойчивое снижение содержания СРБ в плазме крови тогда, когда происходил рост грануляционной ткани в ране области хирургического вмешательства. Автор пришёл к выводу, что раннее закрытое вакуумное лечение с последующим хирургическим закрытием, управляемым уровнем С-реактивного белка в плазме, является надежной и легко применяемой тактикой лечения у пациентов с послеоперационной инфекцией глубоких ран области грудины [13].

Мониторинг системного воспалительного ответа у пациентов с сахарным диабетом с глубокой инфекцией стоп, получавших лечение вакуумной терапией, проводил Лукаш Дзечинович с соавторами. Целью данного исследования явилось изучение безопасности терапии ран отрицательного давления при лечении инфекций при синдроме диабетической стопы и определение значения маркеров воспаления при мониторинге лечения этих инфекций с использованием вакуумной терапии. Автор констатировал, что во время наблюдения у всех пациентов отмечались благоприятная клиническая картина и статистически значимое снижение лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка. NPWT может быть безопасно применена у пациентов с синдромом

диабетической стопы. С-реактивный белок является наиболее адекватным параметром для диагностики и мониторинга лечения синдрома диабетической стопы [14].

Количественной оценки эффективности применения вакуумной терапии при лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей по содержанию СРБ в базах данных нами не обнаружено.

Цель исследования – определение содержания СРБ в сыворотке крови пациентов как объективного лабораторного критерия эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей различных локализаций при использовании вакуумной терапии.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное обсервационное исследование с 01.04.2020 по 30.09.2020 гг. На выполнение настоящего исследования было получено разрешение комитета по этике. У каждого из пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, было получено письменное согласие на хирургическое вмешательство и информированное согласие на определение уровня СРБ на этапах исследования.

Критерием включения пациентов в исследование является возраст старше 18 лет, наличие хронической долгонезаживающей раны различной локализации, выполнение у пациентов предшествующей некрэктомии.

В исследовании приняло участие 24 пациента. Структура нозологии представлена в таблице 1.

Для решения поставленной цели пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты, у которых на фоне общего лечения проводилась вакуумная терапия (n=13); группа 2 – пациенты, у которых использовали традиционные методы лечения (n=11).

Характеристика пациентов данных групп приведена в таблице 2.

Всем пациентам производилась антибактериальная терапия согласно посеву чувствительности к антибиотикам, этапная хирургическая санация, коррекция имеющейся ишемии, адекватная разгрузка нижней конечности, элиминация бактериальной обсеменённости раневой поверхности.

Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, антибакте-

риальную терапию, физиотерапевтические процедуры, производилась коррекция ишемии, лечение сопутствующей патологии, выполнялась термометрия.

Всем пациентам при поступлении в операционную осуществлялась пункция периферической вены. Для анестезиологического обеспечения была выполнена проводниковая или спинномозговая анестезия. Во время операции проводилась оценка показателей пульсоксиметрии, неинвазивного артериального давления, частоты дыхания, ЭКГ. Всем пациентам было проведено успешное оперативное вмешательство – некрэктомия. У всех пациентов первой группы некрэктомия сопровождалась наложением вакуумной повязки. Пациентам, получавшим традиционную терапию (вторая группа), ежедневно производились перевязки с 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Все пациенты после операции находились в палате отделения гнойной хирургии. Длительность госпитализации пациентов составила 26,0 (24;28) суток, в дальнейшем все пациенты выписаны на амбулаторное лечение.

При анализе стационарных медицинских карт пациента регистрировали содержание С-реактивного белка в сыворотке крови. У пациентов обеих групп проводили забор крови для определения содержания СРБ на следующих стадиях:

- 1 этап – до операции;
 - 2 этап – через 2 суток после операции;
 - 3 этап – через 5 суток после операции.
- Определяли содержание СРБ методом им-

мунотурбидиметрического анализа. Референтные значения содержания СРБ в сыворотке крови составляют 0-5 мг/л.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и 25%-75% квартилей. Для определения значимости различий между независимыми переменными применяли критерий Манна-Уитни. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведение лечения ран отрицательным давлением выполнялись в непрерывном режиме (вакуумирование при -125 мм рт. ст.) [15].

Пациентам было проведено по 3 сеанса VAC-терапии в течение 6 суток (повязка менялась каждые 48 часов). NPWT осуществляли с помощью приточного дренажа, который укладывался на дно раны [16]. Повторных некрэктомий ни в одном наблюдении не отмечено, отсутствие частых болезненных перевязок при применении вакуумных повязок способствовало лучшей переносимости лечения.

На 1 этапе исследования (до операции) содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов составило 106,70 (29,12;184,17) мг/л, на 2 этапе (через 2 суток после операции) наблюдалось незначительное уменьшение СРБ, что составило

Таблица 1 – Структура нозологии

№ п/п	Структура нозологии	Количество	
		Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)
1.	Синдром диабетической стопы	7 (29,2%)	8 (33,3%)
2.	Нагноение послеоперационной культи верхней трети бедра	3 (12,5%)	2 (8,3%)
3.	Осложнённые раны после металлоостеосинтеза	2 (8,3%)	1 (4,2%)
4.	Синдром позиционного сдавления	1 (4,2%)	0 (0%)

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов в группе 1 и 2

Показатели	Группа 1 (М (25%;75%)), n=13	Группа 2 (М (25%;75%)), n=11	Уровень достоверности, p*
Пол, м/ж:	12/1	10/1	>0,05
Возраст, лет	59,0 (47,0;68,0)	60,0 (53,0;66,0)	>0,05
Масса тела, кг	85,0 (76,0;97,0)	76,0 (73,0;82,0)	>0,05
Рост, см	176,0 (168,0;178,5)	170 (168,0;174,0)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	23,8 (22,0;28,4)	22,5 (21,1;23,6)	>0,05

Примечание: * – для анализа использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test).

41,13 (17,61;172,46) мг/л ($p>0,05$). На 3 этапе (через 5 суток после операции) содержание СРБ уменьшилось по сравнению с этапом 1 и этапом 2 – 39,24 (8,31;94,32) мг/л, статистически различия значимы ($p=0,01$, рис. 1).

Таким образом, нами обнаружено, что в послеоперационном периоде содержание СРБ в сыворотке крови у всех пациентов обеих групп после радикальной хирургической некрэктомии уменьшилось через 2 суток после операции, что составило 41,13 мг/л ($p>0,05$), и максимально через 5 суток после операции – 39,24 мг/л ($p=0,01$).

Анализ динамики СРБ у пациентов показал следующее: уровень СРБ был равен на 1 этапе в группе 1 – 101,09 (30,59;206,99) мг/л, а в группе 2 – 112,3 (22,10;150,71) мг/л ($p>0,05$). Содержание СРБ на 2 этапе было равно: 33,50 (12,51;132,82) мг/л в группе 1 и 107,74 (31,36;177,75) мг/л в группе 2 ($p>0,05$). На 3 этапе уровень СРБ был равен: 13,88 (05,94;104,12) мг/л в группе 1 и 52,97 (18,28;97,00) мг/л в группе 2 ($p<0,05$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что в послеоперационном периоде содержание С-реактивного белка в сыворотке статистически значимо уменьшилось на третьем этапе исследования у пациентов только первой группы.

После очищения ран пациентам производилось наложение вторичных швов, применение методов пластического закрытия раневых поверхностей, в частности использование аутодермопластики и коллагенсодержащего препарата (Коллост).

В нашем исследовании так же было зарегистрировано максимальное снижение СРБ через 5 суток после проведения вакуумной терапии. Вы-

явлено, что у пациентов второй группы отмечалась более длительная госпитализация, медленная элиминация бактериальной обсеменённости и местного воспалительного процесса в ране.

Мы провели количественную оценку эффективности по содержанию СРБ при использовании вакуумной терапии в лечении раневой инфекции. Уровень СРБ был равен на 1 этапе в группе 1 – 101,09 (30,59;206,99) мг/л, а в группе 2 – 112,3 (22,10;150,71) мг/л ($p>0,05$). Содержание СРБ на 2 этапе было равно: 33,50 (12,51;132,82) мг/л в группе 1 и 107,74 (31,36;177,75) мг/л в группе 2 ($p>0,05$). На 3 этапе уровень СРБ был равен: 13,88 (05,94;104,12) мг/л в группе 1 и 52,97 (18,28;97,00) мг/л в группе 2 ($p<0,05$).

Заключение

1. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей при использовании вакуумной терапии статистически значимо уменьшилось через пятеро суток после лечения со 106,70 мг/л до 39,24 мг/л.

2. У пациентов уровень СРБ через 2 суток после лечения был равен 33,50 (12,51;132,82) мг/л в группе 1 и 107,74 (31,36;177,75) мг/л в группе 2. Через 5 суток после лечения уровень СРБ был равен: 13,88 (05,94;104,12) мг/л в группе 1 и 52,97 (18,28;97,00) мг/л в группе 2.

3. Контроль содержания уровня С-реактивного белка в сыворотке крови является объективным лабораторным критерием эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей при использовании вакуумной терапии.

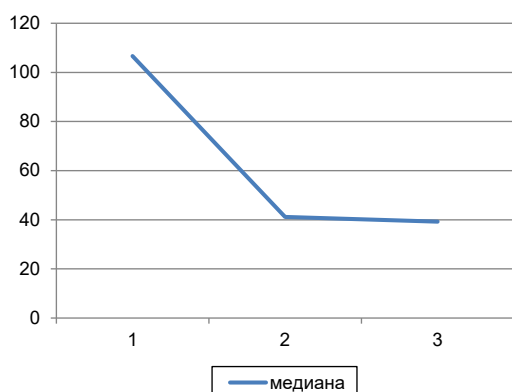


Рисунок 1 – Уровень С-реактивного белка у пациентов.

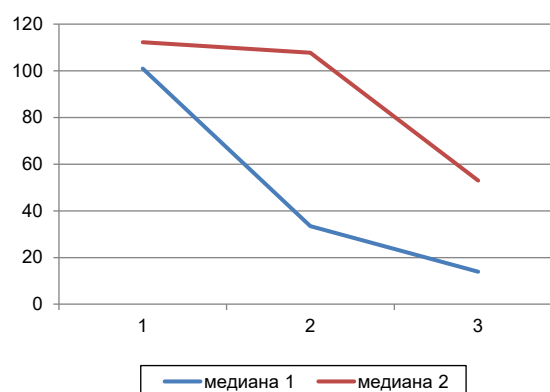


Рисунок 2 – Уровень С-реактивного белка у пациентов первой и второй группы.

Таблица 3 – Значения С-реактивного белка на различных этапах исследования у пациентов первой и второй группы

	Группа 1, М (25%;75%) мг/л		Группа 2, М (25%;75%) мг/л	
	Содержание СРБ	Уровень р между этапами	Содержание СРБ	Уровень р между этапами
1 этап	101,09 (30,59;206,99)	p>0,05	112,3 (22,10;150,71)	p>0,05
2 этап	33,50 (12,51;132,82)	p>0,05	107,74 (31,36;177,75)	p>0,05
3 этап	13,88 (05,94;104,12)	p<0,05	52,97 (18,28;97,00)	p>0,05

Литература

- Опыт лечения ран различной этиологии с применением вакуумной-терапии / М. Ф. Черкасов [и др.] // Sci. Eur. – 2019. – № 40-1. – С. 6–11.
- Земляной, В. П. Морфологический и функциональный мониторинг раневого процесса в оценке эффективности вакуум-терапии ран / В. П. Земляной, А. Б. Сингаевский, В. Б. Кожевников // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 51–55.
- Особенности клинического течения раневого процесса в зависимости от способности возбудителя формировать биопленку / В. И. Петухов [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 100–105.
- Богомолов, М. С. Применение цифрового мониторинга размера ран для контроля эффективности лечения на примере анализа влияния сахарного диабета на динамику заживления трофических язв у пациентов с венозной недостаточностью нижних конечностей / М. С. Богомолов, В. В. Богомолова // Раны и раневые инфекции. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 42–51.
- Будкевич, Л. И. Состояние и перспективы проблемы лечения детей с ранами различной этиологии при использовании вакуумной терапии / Л. И. Будкевич, Т. В. Зайцева // Дет. хирургия. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 44–47.
- A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds / T. Liu [et al.] // Ostomy Wound Manage. – 2014 Jun. – Vol. 60, N 6. – P. 30–37.
- Механизмы действия вакуумной терапии ран / А. Ч. Часнойть [и др.] // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. – 2015. – № 4. – С. 25–35.
- Кубраков, К. М. Применение вакуум-терапии в хирургическом лечении спинальных эпидуральных абсцессов / К. М. Кубраков, В. И. Петухов, А. В. Корнилов // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 59–65.
- Динамика содержания С-реактивного белка у пациентов при выполнении радикальной флэбэктомии на нижней конечности / Е. Л. Ставчиков [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 436–440.
- Marshall, J. C. Biomarkers of sepsis / J. C. Marshall, K. Reinhart // Crit. Care Med. – 2009 Jul. – Vol. 37, N 7. – P. 2290–2298.
- The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction / S. A. Tachyla [et al.] // Korean J. Anesthesiol. – 2017 Jun. – Vol. 70, N 3. – P. 305–310.
- Метод ранней реабилитации и динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов после эндопротезирования коленного сустава / А. И. Абелевич [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 420–425.
- Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection / R. Gustafsson [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002 May. – Vol. 123, N 5. – P. 895–900.
- Monitoring of systemic inflammatory response in diabetic patients with deep foot infection treated with negative pressure wound therapy / Ł. Dzieciuchowicz [et al.] // Foot Ankle Int. – 2012 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 832–837.
- Зайцева, Е. Л. Вакуум-терапия в лечении хронических ран / Е. Л. Зайцева, А. Ю. Токмакова // Сахар. диабет. – 2012. – № 3. – С. 45–49.
- Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран / Е. В. Размахнин [и др.] // Acta Biomed. Sci. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 153–156.

Поступила 01.10.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

- Cherkasov MF, Galashokian KM, Startcev IuM, Cherkasov DM, Pomazkov AA, Melikova SG, i dr. Experience in the treatment of wounds of various etiologies using vacuum therapy. Sci Eur. 2019;(40-1):6-11. (In Russ.)
- Zemlianoi VP, Singaevskii AB, Kozhevnikov VB. Morphological and functional monitoring of the wound process in assessing the effectiveness of vacuum therapy of wounds. Vestn Nats Med-Khirurg Tsentra im NI Pirogova. 2016;11(4):51-5. (In Russ.)
- Petukhov VI, Okulich VK, Plotnikov FV, Senkovich SA. Features of the clinical course of the wound process depending on the ability of the pathogen to form a biofilm. Vestn VGMU. 2013;12(4):100-5. (In russ.)
- Bogomolov MS, Bogomolova VV. The use of digital monitoring of wound size to control the effectiveness of treatment on the example of analyzing the effect of diabetes mellitus on the dynamics of healing of trophic ulcers in patients with venous insufficiency of the lower extremities. Rany Ranevye Infektsii. 2018;5(2):42-51. (In Russ.)
- Будкевич ЛИ, Зайцева ТВ. Состояние и перспективы проблемы лечения детей с ранами различной этиологии при использовании вакуумной терапии. Дет Хирургия

- Budkevich LI, Zaitceva TV. State and prospects of the problem of treating children with wounds of various etiology using vacuum therapy. *Det Khirurgiia*. 2015;19(3):44-7.
6. Liu T, Yang F, Li Z, Yi C, Bai X. A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2014 Jun;60(6):30-7.
7. Chasnoit ACh, Zhilinskii EV, Serebriakov AE, Leshchenko VT. Mechanisms of action of vacuum wound therapy. *Mezhdunar Obzory Klin Praktika Zdorov'e*. 2015;(4):25-35. (In Russ.)
8. Kubrakov KM, Petukhov VI, Kornilov AV. Application of vacuum therapy in the surgical treatment of spinal epidural abscesses. *Novosti Khirurgii*. 2019;27(1):59-65. (In Russ.)
9. Stavchikov EL, Zinovkin IV, Marochkov AV, Makhnach AE, Rosinskaia MN. Dynamics of the C-reactive protein content in patients with radical phlebectomy on the lower limb. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2020;18(4):436-40. (In Russ.)
10. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2290-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc
11. Tachyla SA, Marochkov AV, Lipnitski AL, Nikiforova YG. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Jun;70(3):305-310. doi: 10.4097/kjae.2017.70.3.305
12. Abelevich AI, Marochkov AV, Abelevich OM, Dobrianskaia NI. Early rehabilitation method and dynamics of C-reactive protein content in blood serum in patients after knee arthroplasty. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2019;17(4):420-5. (In Russ.)
13. Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, Blomquist S, Ingemansson R. Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 May;123(5):895-900. doi: 10.1067/mtc.2002.121306
14. Dzieciuchowicz Ł, Kruszyna Ł, Krasinski Z, Espinosa G. Monitoring of systemic inflammatory response in diabetic patients with deep foot infection treated with negative pressure wound therapy. *Foot Ankle Int*. 2012 Oct;33(10):832-7. doi: 10.3113/FAI.2012.0832
15. Zaitceva EL, Tokmakova AIu. Vacuum therapy in the treatment of chronic wounds. *Sakhar Diabet*. 2012;(3):45-9. (In Russ.)
16. Razmakhnin EV, Shangin VA, Kudriavtceva OG, Okhlopkov DIu. Possibilities of vacuum instillation therapy using dimexide and betadine in the treatment of purulent wounds. *Acta Biomed Sci*. 2017;2(6):153-6. (In Russ.)

Submitted 01.10.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Ставчиков Е.Л. – врач-хирург отделения гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>;

Зиновкин И.В. – заведующий отделением гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий научно-практическим отделом, Могилевская областная клиническая больница, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

Stavchikov E.L – surgeon of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>;

Zinovkin I.V. – head of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital;

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, head of the Practical-Scientific Division, Mogilev Regional Clinical Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12, Могилевская областная клиническая больница, отделение гнойной хирургии. E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Ставчиков Евгений Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212016, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Clinical Hospital, the department of purulent surgery. E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Yevgeny L. Stavchikov.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЛИОМЫ C6 В СОЧЕТАНИИ С ТРИХИНЕЛЛЕЗОМ

ПОБЯРЖИН В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 99-104.

CHANGES OF GENE EXPRESSION INDICES IN RAT TISSUES DURING REPRODUCTION OF EXPERIMENTAL C6 GLIOMA IN COMBINATION WITH TRICHINOSIS

PABIARZHYN V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):99-104.

Резюме.

Цель – изучить изменение показателей экспрессии генов в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы C6 в сочетании с трихинеллезом.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 90 самках крыс линии Wistar массой 180-200 г. У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй групп («глиома в сочетании с трихинеллезом», заражение в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 грамм массы тела животного) моделировали опухоль глиомы C6 in situ.

У животных первой группы эксперимента забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно (опухоль, печень, легкие, головной мозг), а у самок второй группы на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли).

Животные третьей группы были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β* с помощью амплификатора Real-Time Bio-Rad. Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Результаты. Заражение животных в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 г массы тела животного приводит к увеличению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* и *TP53* в тканях легких, печени, головного мозга по сравнению с данными групп «контроль с опухолью» и здоровыми животными.

Ключевые слова: крыса, глиома, трихинеллы, экспрессия, гены.

Abstract.

Objectives. To study changes of gene expression indices in rat tissues during reproduction of experimental C6 glioma in combination with trichinosis.

Material and methods. The experiment was conducted on 90 female Wistar rats weighing 180-200 g. In female rats of the first («control with tumor») and the second groups («glioma combined with trichinosis», the infection at a dose of 10 *Trichinella spiralis* larvae per 1 gram of the animal body weight) C6 glioma tumor was simulated in situ.

In animals of the first group of the experiment, material was taken on the 14th, the 21st, the 28th, the 35th days of tumor development, respectively (tumor, the liver, the lungs, the brain), and in females of the second group – on the 7th (the 14th day of tumor development), the 14th (the 21st day of tumor development), the 21st (the 28th day of tumor development), the 28th day after infection (the 35th day of tumor development).

The animals of the third group were healthy (10 head of rats). Tissue biopsies were taken in them once (the liver, the lungs, the brain).

The comparative expression of the studied genes was carried out after normalization of each of the samples to the level of the control genes *GAPDH* and *ACTIN-β* with the help of the Real-Time Bio-Rad amplifier. The expression analysis was performed using qbase + and CFX Maestro software.

Results. The infection of animals at a dose of 10 *Trichinella spiralis* larvae per 1 g of the animal body weight leads to an increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *GLI*, *VEGF* and *TP53* in the tissues of the lungs, the liver, and the brain compared with the data of the groups «control with tumor» and healthy animals.

Key words: rat, glioma, *Trichinella*, expression, genes.

Трихинеллез – это паразитарная инвазия, которая может поражать людей и животных. Этот паразитоз встречается повсеместно. С медико-социальной точки зрения для человека это заболевание опасно потерей трудоспособности и летальным исходом [1-3].

В процессе паразитирования трихинеллы выделяют метаболиты, которые являются чужеродными для организма хозяина. Метаболиты могут оказывать негативное воздействие на различных уровнях организации организма. Не исключением является молекулярно-генетический и клеточный. За счет нарушения различных процессов может произойти запуск или прогрессия канцерогенных процессов [1-3].

Цель – изучить изменение показателей экспрессии генов в тканях крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6 в сочетании с трихинеллезом.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 90 самках крыс линии Wistar массой 180-200 г. Манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директивой Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008, методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный ме-

дицинский университет», и мерах по реализации требований биомедицинской этики», 2010.

Экспериментальных животных разделяли на 3 группы. У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй групп («глиома в сочетании с трихинеллезом», заражение в дозе 10 личинок *Trichinella spiralis* на 1 грамм массы тела животного) моделировали опухоль глиомы С6 in situ [4].

У крыс первой группы эксперимента забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно (опухоль, печень, легкие, головной мозг), а у самок второй группы на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли).

Животные третьей группы были здоровыми (10 голов). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

В материале изучали экспрессию генов. Для выделения РНК полученные образцы тканей подвергались гомогенизации ультразвуковым дезинтегратором «SONOPULS HD 2070.2» (BANDELIN, Германия) в условиях ингибирования ДНКаз и РНКаз. Непосредственно выделение РНК из полученного материала осуществляли колоночным методом с применением комплекта ReliaPrep RNA Cell Miniprep System (Promega Corporation, USA). Качество выделенной РНК проверялось спектрофотометрически. Обратная транскрипция выполнялась с использованием M-MuLV RT (New England BioLabs Inc, USA). Праймеры, специфичные генам, были подготовлены с помощью Primer3 и базы NCBI Nucleotide. Амплификация проводилась на термоциклере Real-Time PCR Detection System CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием ПЦР-смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, РФ). Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов *GAPDH* и *ACTIN-β*. Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Статистическое сравнение данных, полученных у второй группы, проводили с данными, полученными у первой группы («контроль с опухолью») и у третьей группы (здоровые животные).

Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.

Результаты

В материале первой группы («контроль с опухолью», опухоль, печень, легкие, головной мозг), забранном на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки после введения опухолевой культуры С6, нами были зафиксированы следующие показатели: экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в ткани глиомы (опухоль): на 14-е сутки составила 0,48 относительных единиц (95% ДИ: 0,35-0,66), на 21-е сутки – 0,45 (95% ДИ: 0,33-0,62), к 28-м суткам – 0,45 (95% ДИ: 0,34-0,60), а 35-м суткам – 0,35 (95% ДИ: 0,23-0,54) относительных единиц.

Экспрессия *GLI* в опухолевой ткани к 14-м суткам зафиксирована на уровне 0,47 относительных единиц (95% ДИ: 0,36-0,63), к 21-м суткам – 0,54 (95% ДИ: 0,42-0,70), к 28-м – 0,40 (95% ДИ: 0,23-0,69), к 35-м – 0,26 (95% ДИ: 0,19-0,36) относительных единиц.

Показатель экспрессии *VEGF* в тканях глиомы (опухоль) на 14-е сутки составил 0,032 относительных единицы (95% ДИ: 0,0057-0,18), на 21-е сутки – 0,039 (95% ДИ: 0,0037-0,40), к 28-м суткам – 0,10 (95% ДИ: 0,015-0,72) и к 35-м суткам 0,038 (95% ДИ: 0,0057-0,26).

В тканях лёгких, печени, головного мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* обнаружено не было.

При анализе экспрессии гена-супрессора *TP53* выявлено, что в тканях опухоли на 14-е сутки она фиксировалась на уровне 0,34 относительных единицы (95% ДИ: 0,24-0,47), на 21-е – 0,26 (95% ДИ: 0,19-0,35), 28-е – 0,38 (95% ДИ: 0,32-0,46), а на 35-е – 0,27 относительных единиц (95% ДИ: 0,20-0,38).

В свою очередь, уровень экспрессии *TP53* в лёгких составил к 14-м суткам 0,19 относительных единиц (95% ДИ: 0,13-0,30), к 21-м – 0,11 (95% ДИ: 0,045-0,26), к 28-м – 0,13 (95% ДИ: 0,051-0,34), к 35-м – 0,10 (95% ДИ: 0,037-0,27) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия *TP53* к 14-м

суткам находилась на уровне 0,16 (95% ДИ: 0,12-0,22), к 21-м – 0,18 (95% ДИ: 0,11-0,28), к 28-м – 0,18 (95% ДИ: 0,098-0,34), к 35-м – 0,22 (95% ДИ: 0,15-0,31) относительных единиц.

В биоптатах головного мозга экспрессия *TP53* на 14-е сутки составила 0,16 (95% ДИ: 0,12-0,21), на 21-е – 0,18 (95% ДИ: 0,12-0,25), 28-е сутки – 0,20 (95% ДИ: 0,12-0,33), на 35-е сутки – 0,21 (95% ДИ: 0,13-0,34) относительных единиц.

В группе контрольных здоровых (группа №3) животных в тканях лёгких, печени, головного мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF* не обнаружено. Экспрессия *TP53* в лёгких составила 0,026 (95% ДИ: 0,016-0,043), в печени – 0,023 (95% ДИ: 0,013-0,040), в головном мозге – 0,023 (95% ДИ: 0,013-0,040) относительных единиц.

Экспрессия сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани животных, инвазированных в дозе 10 личинок *T. spiralis* на 1 грамм массы тела животного, на 7-е сутки составила 0,72 относительных единицы (95% ДИ: 0,56-0,91), на 14-е сутки – 0,70 (95% ДИ: 0,60-0,81), на 21-е – 0,68 (95% ДИ: 0,58-0,80), на 28-е – 0,66 (95% ДИ: 0,55-0,78) относительных единиц. Полученные результаты достоверно превышали экспрессию в ткани глиомы самок крыс первой группы эксперимента на всех сроках наблюдения ($p = 0,019-0,049$).

Уровень *BIRC5* в тканях легких имел следующие значения: к 7-м суткам – 0,036 (95% ДИ: 0,019-0,066), к 14-м суткам – 0,036 (95% ДИ: 0,024-0,052); к 21-м суткам – 0,037 (95% ДИ: 0,024-0,057), к 28-м суткам – 0,74 (95% ДИ: 0,64-0,84) относительных единиц. Наблюдался рост экспрессии исследуемого гена по отношению к данным первой и третьей групп с максимальной выраженностью к 28-м суткам после заражения ($p = 0,0001-0,0003$) относительных единиц.

В биоптатах печени экспериментальных самок второй группы экспрессия сурвивина составила 0,036 относительных единиц (95% ДИ: 0,019-0,066) к 7-м суткам после заражения, к 14-м суткам – 0,038 (95% ДИ: 0,024-0,059), 21-м – 0,030 (95% ДИ: 0,016-0,055), к 28-м суткам – 0,028 (95% ДИ: 0,015-0,053) относительных единиц. Отмечен рост показателя при сравнении с данными неинвазированных животных с глиомой (первая группа) и здоровыми (третья группа, $p = 0,0001-0,0003$).

Уровень экспрессии исследуемого гена *BIRC5* в головном мозге животных зафиксирован на уровне 0,017 относительных единиц (95%

ДИ: 0,0066-0,044) на 7-е сутки после заражения, на 14-сутки – 0,027 (95% ДИ: 0,016-0,045), 21-е сутки – 0,027 (95% ДИ: 0,015-0,048), 28-е сутки – 0,016 (95% ДИ: 0,0074-0,036). Данные достоверно отличались от результатов первой и третьей группы в сторону повышения ($p=0,0001-0,0003$).

Экспрессия *GLI* в ткани опухоли второй группы составила 0,73 относительных единиц (95% ДИ: 0,52-0,77) к 7- суткам после заражения, к 14-м – 0,83 (95% ДИ: 0,62-0,86), на 21-е сутки – 0,77 (95% ДИ: 0,56-0,81), на 28-е сутки – 0,61 (95% ДИ: 0,54-0,68). Сравнение с первой группой эксперимента показало достоверное отличие в сторону увеличения на всех сроках развития паразита ($p=0,0002-0,013$).

При заражении животных в дозе 10 личинок трихинелл на 1 г массы тела в тканях легких уровень *GLI* составил 0,037 относительных единиц (95% ДИ: 0,028-0,047) к 7-м суткам, к 14-м суткам – 0,037 (95% ДИ: 0,028-0,047), к 21-м суткам – 0,035 (95% ДИ: 0,026-0,046), к 28-м – 0,77 (95% ДИ: 0,66-0,88) относительных единиц.

Уровень экспрессии *GLI* в печени животных находился к 7-м суткам после инвазии на уровне 0,032 (95% ДИ: 0,022-0,047) относительных единиц, к 14-м – 0,033 (95% ДИ: 0,022-0,047), к 21-м – 0,034 (95% ДИ: 0,022-0,047), к 28-м – 0,027 (95% ДИ: 0,018-0,041) относительных единиц.

В тканях головного мозга выраженность экспрессии *GLI* составила к 7-м суткам после инвазии трихинеллами 0,021 относительных единиц (95% ДИ: 0,011-0,038), на 14-е сутки – 0,022 (95% ДИ: 0,011-0,038), на 21-е сутки – 0,024 (95% ДИ: 0,011-0,039), а на 28-е сутки – 0,017 (95% ДИ: 0,0094-0,031) относительных единиц.

Анализ статистической значимости различий экспрессии *GLI* в легких, печени, головном мозге показал достоверный рост изучаемого показателя по сравнению с группами №1 и №3 ($p=0,0001-0,021$).

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани экспериментальной глиомы в второй группы к 7-м суткам после заражения животных трихинеллами составила 0,46 (95% ДИ: 0,34-0,62) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,63 (95% ДИ: 0,38-0,74), к 21-м суткам – 0,73 (95% ДИ: 0,51-0,79), на 28-сутки – 0,61 (95% ДИ: 0,53-0,70) относительных единиц.

В биоптатах легких экспрессия исследуемого протоонкогена *VEGF* составила 0,036 (95% ДИ: 0,024-0,052) относительных единиц на 7-е

сутки исследования, на 14-е сутки – 0,037 (95% ДИ: 0,024-0,057), на 21-е сутки 0,038 (95% ДИ: 0,019-0,066), на 28-е сутки – 0,71 (95% ДИ: 0,62-0,83) относительных единиц.

Уровень *VEGF* в тканях печени животных, зараженных в дозе 10 личинок трихинелл, зафиксирован на следующем уровне: к 7-м суткам – 0,038 (95% ДИ: 0,024-0,059), к 14-м – 0,030 (95% ДИ: 0,016-0,055), к 21-м – 0,036 (95% ДИ: 0,019-0,066), к 28-м суткам – 0,032 (95% ДИ: 0,016-0,062) относительных единиц.

Экспрессия *VEGF* в головном мозге самок крыс второй группы к 7-м и 14-м суткам после инвазии составила 0,027 (95% ДИ: 0,016-0,045; 95% ДИ: 0,015-0,048) относительных единиц, к 21-м суткам – 0,017 (95% ДИ: 0,0066-0,044), к 28-м – 0,028 (95% ДИ: 0,015-0,051) относительных единиц.

Статистический анализ показал, что экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани, тканях легких, печени и головного мозга достоверно превышает данные групп №1 (незараженные животные с глиомой) и №3 на всех сроках развития паразита ($p=0,0001-0,0003$).

Экспрессия *TP53* в тканях глиомы крыс второй группы составила: 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) относительных единиц на 7-е сутки после заражения, 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) относительных единиц на 14-е, 0,55 (95% ДИ: 0,45-0,67) – на 21-е и 0,61 (95% ДИ: 0,54-0,70) относительных единиц на 28-е сутки.

В легких уровень экспрессии *TP53* находился на уровне 0,46 (95% ДИ: 0,39-0,55) относительных единиц на 7-е, 14-е, 21-е сутки после инвазии трихинеллами, а на 28-е – 0,62 (95% ДИ: 0,54-0,73) относительных единиц.

Уровень экспрессии *TP53* в печени зафиксирован на 7-е, 14-е, 21-е сутки в количестве 0,38 (95% ДИ: 0,31-0,47) относительных единиц, а на 28-е сутки – 0,36 (95% ДИ: 0,28-0,47) относительных единиц.

В головном мозге самок крыс изучаемый показатель выраженности экспрессии к 7-м, 14-м, 21-м суткам находился на уровне 0,43 (95% ДИ: 0,41-0,46) относительных единиц, а к 28-м суткам – 0,45 (95% ДИ: 0,39-0,52) относительных единиц. Показано, что экспрессия *TP53* в опухоли, легких, печени и головном мозге достоверно возросли по сравнению с результатами групп сравнения №1 и №3 ($p=0,0002-0,0041$).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что заражение животных в дозе 10 личинок *T. spiralis* на 1 г массы тела животного приводит к достоверному росту экспрессии сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани животных от 0,66 до 0,72 относительных единиц; в тканях легких – от 0,036 до 0,74 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,028 до 0,038 относительных единиц; в головном мозге животных – от 0,017 до 0,027 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *GLI* в ткани опухоли увеличивается от 0,61 до 0,83 относительных единиц; в тканях легких – от 0,035 до 0,77 относительных единиц; в печени животных – от 0,027 до 0,034 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,017 до 0,024 относительных единиц и достоверно отличается от показателей крыс «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани экспериментальной глиомы возрастает от 0,46 до 0,73 относительных единиц; в биоптатах легких – от 0,036 до 0,71 относительных единиц; в тканях печени – от 0,030 до 0,038 относительных единиц; в головном мозге – от 0,017 до 0,027 относительных единиц. Выявлен рост экспрессии по сравнению с самками «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Экспрессия *TP53* в тканях глиомы увеличивается от 0,55 до 0,61 относительных единиц; в легких – от 0,46 до 0,62 относительных единиц; в печени – от 0,36 до 0,38 относительных единиц; в головном мозге – от 0,43 до 0,45 относительных единиц. Отмечается достоверный рост показателя при сравнении с данными «контроль с опухолью» и здоровыми животными на всех сроках наблюдения.

Заключение

Воздействие гельминтов на процесс blastomagenesis на данный момент изучено слабо. Изредка встречаются публикации, которые содержат информацию о негативном влиянии описторхозной или шистосомозной инвазий [5-9]. Что касается трихинелл, то описание их влияния на течение онкологических заболеваний не встречается. Представленные исследования проведены впервые. Таким образом, показано, что инвазия трихинеллами в дозе 10 личинок на 1 грамм массы тела животного приводит к повышению экспрессии генов *BIRC-5*, *GLI*, *VEGF* и гена-супрессора *TP53*.

Литература

1. Trichinella spiralis and tumors: cause, coincidence or treatment? / C. Liao [et al.] // Anticancer Agents Med. Chem. – 2018. – Vol. 18, N 8. – P. 1091–1099.
2. Zarlenga, D. Trichinella spiralis: adaptation and parasitism / D. Zarlenga, Z. Wang, M. Mitreva // Vet. Parasitol. – 2016 Nov. – Vol. 231. – P. 8–21.
3. Trichinella spiralis muscle larvae release extracellular vesicles with immunomodulatory properties / M. Kosanović [et al.] // Parasite Immunol. – 2019 Oct. – Vol. 41, N 10. – e12665.
4. Пашинская, Е. С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е. С. Пашинская, В. В. Побяркин // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
5. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer / J. Honeycutt [et al.] // Trends Parasitol. – 2014 Jul. – Vol. 30, N 7. – P. 324–332.
6. Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. H. Aben, L. A. Kiemeny // World. J. Urol. – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289–293.
7. Salem, H. K. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade / H. K. Salem, S. Mahfouz // Urology. – 2012 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 379–383.
8. Buisson, Y. Control of Opisthorchis viverrini infection for cholangiocarcinoma prevention / Y. Buisson // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 2017 Feb. – Vol. 110, N 1. – P. 61–67.
9. Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrini / M. J. Smout [et al.] // Mol. Biosyst. – 2011 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1367–1375.

Поступила 05.10.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Liao C, Cheng X, Liu M, Wang X, Boireau P. Trichinella spiralis and tumors: cause, coincidence or treatment? Anticancer Agents Med Chem. 2018;18(8):1091-1099. doi: 10.2174/1871520617666171121115847
2. Zarlenga D, Wang Z, Mitreva M. Trichinella spiralis: adaptation and parasitism. Vet Parasitol. 2016 Nov;231:8-21. doi: 10.1016/j.vetpar.2016.07.003
3. Kosanović M, Cvetković J, Gruden-Movsesijan A, Vasilev S, Milanović S, Ilić N, et al. Trichinella spiralis muscle larvae release extracellular vesicles with immunomodulatory properties. Parasite Immunol. 2019 Oct;41(10):e12665. doi: 10.1111/pim.12665
4. Pashinskaia ES, Pobiarchyn VV. Method for in situ reproduction of experimental rat C6 glioma. Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti. 2019;(2):50-5. (In Russ.)
5. Honeycutt J, Hammam O, Fu C-L, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. Trends Parasitol. 2014 Jul;30(7):324-32. doi: 10.1016/j.pt.2014.05.004
6. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3
7. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology. 2012 Feb;79(2):379-83. doi: 10.1016/j.urol.2011.08.072
8. Buisson Y. Control of Opisthorchis viverrini infection for cholangiocarcinoma prevention. Bull Soc Pathol Exot. 2017 Feb;110(1):61-67. doi: 10.1007/s13149-017-0544-8
9. Smout MJ, Srija B, Laha T, Mulvanna J, Gasser RB, Young ND, et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrini. Mol Biosyst. 2011 May;7(5):1367-75. doi: 10.1039/c0mb00295j

Submitted 05.10.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pobiarchyn V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Побяржин Вячеслав Войтехович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Viachaslau V. Pobiarchyn.

ПСОРИАЗ И ПЕРИОДОНТИТ: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РАДКЕВИЧ А.А., ЗЫКОВА О.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 105-114.

PSORIASIS AND PERIODONTITIS: IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES INTERDEPENDENCY

RADKEVICH A.A., ZYKOVA O.S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):105-114.

Резюме.

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием с преимущественно аутоиммунным компонентом патогенеза. Являясь классическим пролиферативным дерматозом, псориаз может осложняться поражением ногтевых пластин и суставов. Распространенность поражений указывает на системный характер заболевания. Периодонтит также является хроническим воспалительным процессом, который поражает связочный аппарат зуба, десну и альвеолярную кость. Развитие болезней периодонта связано с периодонтопатогенными микроорганизмами, которые входят в состав микробной биопленки на поверхности зуба. Периодонтопатогенные микроорганизмы могут быть обнаружены на зубах пациентов, не имеющих признаков патологии периодонта. Взаимодействие между микроорганизмами биопленки и системой иммунитета организма является динамическим. На состав микробиоты влияет ряд местных факторов, однако системные факторы тоже оказывают существенное влияние. В последние несколько лет активно изучается взаимосвязь иммуноопосредованных системных воспалительных заболеваний с заболеваниями периодонта. Существует гипотеза, что системные воспалительные заболевания с нарушенной иммунорегуляцией могут оказывать влияние на развитие воспаления в периодонте. Предполагается, что некоторые системные заболевания способны модулировать воспаление тканей периодонта, посредством цитокинов активизируя остеокласты. Это приводит к ранней убыли альвеолярной кости. Состояние здоровья органов ротовой полости при псориазе мало изучено. Целью работы является анализ данных, указывающих на наличие потенциальных взаимосвязей между псориазом и периодонтитом.

Ключевые слова: псориаз, периодонтит, иммунный ответ, интерлейкины.

Abstract.

Psoriasis is a chronic inflammatory ailment with a predominantly immune dysregulation in its pathogenesis. Being a classical proliferative dermatosis, psoriasis may be complicated with nail plate and joint lesions. Topographic abundance of lesions is a sign of a systemic disease. Periodontitis is also a chronic inflammatory process that affects the periodontal ligament, gingiva and alveolar bone. Periodontal diseases are initiated by periodontopathogenic microorganisms that are accumulated in a bacterial biofilm on the tooth surface. Periodontopathogenic microorganisms may be found on the patients' teeth with no evidence of periodontal damage. The relationships between the biofilm and host immune response are dynamic. The composition of microbiota is influenced by a number of local factors, however systemic factors may also have a significant effect.

Association between immune-mediated systemic inflammatory diseases and periodontal diseases has been actively studied in recent years. There is a hypothesis that systemic inflammatory diseases with exaggerated immune response may cause an inflammation in the periodontium. Some systemic diseases are considered to be able to modulate the inflammation of periodontal tissues by activation of osteoclasts via cytokines. It leads to early loss of the alveolar bone.

The status of the of oral cavity organs health of patients suffering from psoriasis is still poorly understood. The aim of

the paper is to analyse the data that point out to the presence of possible association between psoriasis and periodontitis.
Key words: psoriasis, periodontitis, immune response, interleukins.

Псориаз как хронический дерматоз

Псориаз – хроническое неинфекционное заболевание кожи, характеризующееся воспалением дермы и атипичной дифференцировкой и гиперпролиферацией кератиноцитов эпидермиса. Происхождение названия нозологической единицы связано, прежде всего, с зудом, который ассоциирован с высыпными элементами; в переводе с греческого «ψώρα» означает «чесотка». На протяжении многих веков псориаз рассматривался как разновидность лепры [1]. Выделение псориаза в отдельную нозологическую единицу произошло в 1841 году дерматологом Ferdinand von Hebra [2].

По данным исследований, проведенных в разных странах, распространенность псориаза варьируется и в среднем составляет 2-3% от общей численности населения в Европе [3, 4]. В то же время, распространенность псориаза в странах Азии составляет менее 0,5% от численности популяции [5]. Этническая принадлежность может выступать как фактор риска развития заболевания, что подтверждает популяционное исследование, проведенное в Соединенных Штатах, где этническая структура пациентов с псориазом весьма неоднородна [6]. Псориазом болеют одинаково мужчины и женщины.

Наиболее частой клинической формой дерматоза является обыкновенная (вульгарная) клиническая форма [7]. Для дерматоза характерна типичная локализация на коже локтей, коленей и волосистой части головы. Элементы сыпи располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях. Типичный первичный элемент — эпидермо-дермальные папулы и бляшки розоватого цвета, как правило, округлой или овальной формы, с четкими контурами и плоской поверхностью, покрытой серебристо-белыми или сероватыми крупными чешуйками. Для других клинических форм псориаза характерны также иные варианты локализации и внешнего вида первичных элементов. Росту бляшки предшествует усиление локального кровотока в дерме, что связано с неоваскуляризацией. При определенных условиях может развиваться осложненная форма псориаза – псориагическая эритродермия, при которой поражение кожного покрова со-

ставляет более 90%, что приводит к нарушению терморегуляции [8]. У части пациентов псориаз осложняется псориагической ониходистрофией (у 50-56% пациентов, страдающих псориазом) и псориагической артропатией [9, 10]. Последняя имеет широкий диапазон тяжести клинических проявлений и является междисциплинарной научно-практической проблемой [10, 11].

В настоящее время не вызывает сомнений, что псориаз развивается вследствие генетически детерминированных нарушений работы иммунной системы, а триггерами выступают различные внешние факторы. Важность аутоиммунного компонента в патогенезе псориаза впервые была доказана результатами исследований, в которых использовались иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат и циклоспорин А [12, 13]. Полученные данные доказали, что иммуносупрессивные препараты заметно сокращают вероятность появления новых и ускоряют разрешение существующих псориагических бляшек, а также значительно снижают количество Т-лимфоцитов в эпидермисе и дерме бляшек, что доказывает главенствующую роль иммунных клеток в патогенезе псориаза. Более поздние исследования абзимной активности поликлональных иммуноглобулинов также подтвердили ключевую роль аутоиммунных нарушений в механизме развития псориаза [11, 14].

Пусковыми факторами псориаза являются стрессы, механические травмы кожи, лекарства, алкоголизм и курение, бактериальный фактор [15]. У детей инфекционный фактор является преобладающим триггером. В последние годы среди детского населения отмечается непрерывный рост как заболеваемости псориазом, так и псориагическим артритом; по данным международных эпидемиологических исследований, распространенность псориаза среди детей в разных странах составляет до 1,37% [16]. Генетическая предрасположенность псориаза определяет его коморбидность с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Часто у пациентов с псориазом встречаются хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром [17].

Факторы, обуславливающие воспалительный процесс в периодонте

Периодонтит – это хроническое воспалительное заболевание, которое вызвано микробной биоплёнкой и характеризуется иммуноопосредованным разрушением тканей, удерживающих зубы, прогрессирующей потерей прикрепления зуба и разрушением альвеолярной кости. Основными клиническими проявлениями периодонтита являются кровоточивость десен, разрушение соединительных волокон периодонта, формирование патологических периодонтальных карманов и потеря альвеолярной кости. Развитие периодонтита связано с влиянием патогенов микробной биоплёнки и последующим иммунным ответом организма. Наличие патогенных микроорганизмов в микробной биопленке предопределяет развитие гингивита, однако дальнейшее прогрессирование воспаления с вовлечением периодонтальной связки не является аксиомой. Проведенное исследование доказывает, что при-

близительно у 10% населения Шри-Ланки в возрасте от 14 до 46 лет не наблюдалось прогрессирования гингивита в периодонтит [18]. Наличие патогенной микрофлоры в зубной биоплёнке в сочетании с иммунным ответом организма обеспечивают прогрессирование воспаления и переход гингивита в периодонтит. Патогенетические процессы, приводящие к развитию периодонтита, досконально не изучены, однако главенствующая роль периодонтопатогенов и гиперергического иммунного ответа не вызывают сомнений [19]. Схематично патогенез периодонтита представлен ниже (рис. 1).

Великое множество различных микроорганизмов постоянно населяет полость рта. При недостаточных гигиенических мероприятиях происходит формирование зубного налета, который также содержит множество разнообразных микроорганизмов. С течением времени поддесневой зубной налет, который располагается в зубо-десневой борозде, трансформируется в микробную биопленку, в которой начинают появляться новые

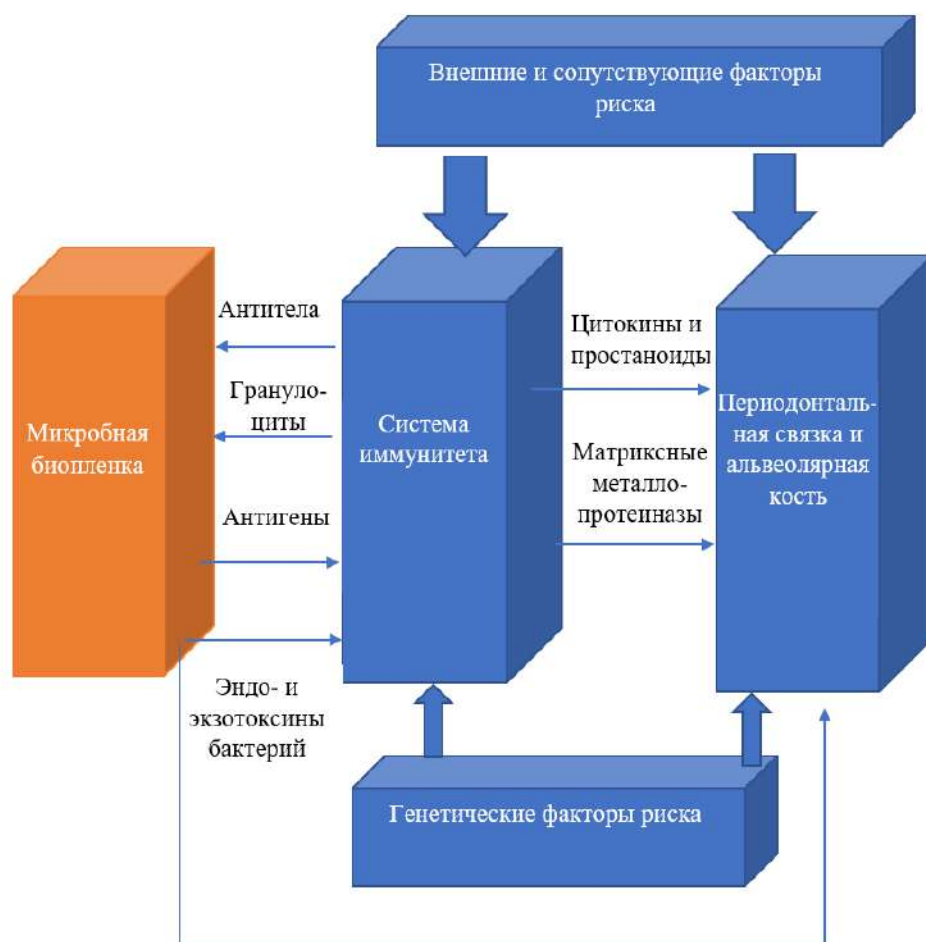


Рисунок 1 – Механизм развития воспалительного процесса в периодонте.

виды микроорганизмов, поскольку условия для их роста изменяются; кроме микроорганизмов, биопленка включает в себя гликопротеины и протеогликаны слюны, десквамированный эпителий, остатки пищи [20]. Поддесневая микробиота имеет весьма неоднородный состав. Установлено, что около 1200 видов микроорганизмов способны заселять поддесневое пространство одновременно. Однако лишь небольшое количество из них способно оказывать прямое периодонтопатогенное действие [21].

Существуют три теории, описывающие роль бактерий в патогенезе периодонтита. Первая теория утверждает, что определенное количество периодонтопатогенных бактерий выступает в роли специфического триггера, необходимого для начала воспаления периодонта. Бактерии способны оказывать прямое разрушительное воздействие на соседствующие с ними ткани путем выделения экзоферментов, таких как протеазы и гидролазы. Также бактерии взаимодействуют непосредственно с иммунной системой организма [22]. Грам-отрицательные анаэробные периодонтопатогенные микроорганизмы, такие как *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis*, являются общепризнанными облигатными периодонтопатогенами, которые также оказывают значимое влияние на иммунную систему [21]. Названные микроорганизмы оказывают прямое деструктивное действие путем выработки протеаз, а также стимулируют выработку цитокинов и хемотаксис нейтрофилов, что приводит к потере альвеолярной кости вследствие стимуляции остеодеструкции и замедления формирования новой кости.

Вторая теория предполагает, что патогенность микроорганизмов проявляется тогда, когда количество микроорганизмов переходит некую критическую черту [23]. Недостатком этой теории является то, что она не учитывает роли некоторых микроорганизмов, таких как *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, которые в современном аспекте науки имеют ключевую роль в формировании периодонтита. Также периодонтит достаточно редко связан напрямую с количеством зубного налета [21]. Третья гипотеза предполагает, что все микроорганизмы, населяющие поддесневое пространство, оказывают влияние на развитие воспаления, поскольку воздействуют на иммунную систему организма в целом [24].

Патогенез маргинального периодонтита, в том числе трансформация гингивита в периодон-

тит, определен неадекватным ответом иммунной системы на причинный фактор, которым, прежде всего, являются периодонтопатогенные микроорганизмы. Воспалительный процесс контролируется цитокинами на местном и системном уровнях. Тканевые макрофаги, которые располагаются в периодонтальной щели, участвуют в первичном распознавании бактерий зубной бляшки посредством толл-подобных рецепторов, которые связываются с такими компонентами бактериальной клетки, как липополисахариды, тейхоевые кислоты или бактериальной ДНК. Связанные рецепторы активируют внутриклеточную сигнальную систему, что приводит к высвобождению в окружающее пространство разнообразных сигнальных молекул, включая цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-12, ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон γ), а также простагоиды, например, простагландин E2, что привлекает и активирует иммунные клетки и приводит в дальнейшем к разрушению тканей периодонта; кроме того, секретируются матриксные металлопротеиназы (ММП), что также приводит к разрушению внеклеточного матрикса и потере зубо-десневого прикрепления. Цитокины и хемокины, высвобожденные иммунными клетками в очаге воспаления, воздействуют на иммунную систему в целом [25].

Опубликованы результаты научных исследований, посвященных регуляции процессов метаболизма костной ткани. Некоторые цитокины, как например ИЛ-1 β и ИЛ-6, увеличивают экспрессию лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), что ускоряет потерю костной ткани. Также цитокины регулируют соотношение между RANKL и его естественным антагонистом остеопротегерином, это взаимодействие является значимым, поскольку определяет формирование или потерю костной ткани. Кроме того, цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют выработку остеобластами простагландина E2, который в свою очередь также активирует RANKL, что ускоряет процесс остеодеструкции альвеолярной кости [26].

ИЛ-17 как модулятор воспаления периодонта у пациентов с псориазом

Научными исследованиями последних лет показана взаимосвязь между периодонтитом и системными воспалительными заболеваниями, имеющими в патогенезе нарушение работы им-

мунной системы. Установлена иммунопатфизиологическая взаимосвязь периодонтита и ХОБЛ, хронической почечной недостаточности и периодонтита, периодонтита и ревматоидного артрита [27-29]. Впервые предположение о взаимосвязи хронического периодонтита и псориаза было высказано Keller и Lin в 2012 году. В своем популяционном исследовании, проведенном в Тайване, они обнаружили, что у пациентов с псориазом признаки поражения периодонта встречались чаще, чем в среднем среди популяции; наибольшая частота встречаемости периодонтита была у пациентов с псориазической артропатией [30]. Подобное исследование на популяционном уровне проводилось и в Дании. Оно также выявило, что чаще периодонтит развивался у пациентов с тяжелыми формами псориаза и псориазической артропатией [31]. В то же время имеются противоположные данные. Так, исследование, проведенное в Колумбии, не выявило взаимосвязи между возникновением и развитием периодонтита и псориазом [32].

Взаимосвязь патофизиологических процессов при псориазе и периодонтите, на которую могут указывать общие факторы риска и коморбидные состояния, может быть объяснена неоднозначной реакцией на раздражитель в системе провоспалительных цитокинов. В этом плане значимую роль играют Т-хелперы 17 (Th17), которые являются клетками иммунитета, принимающими непосредственное участие в иммунном ответе. Кроме того, Th17 присутствуют в здоровой коже и слизистой оболочке полости рта в неактивном состоянии. Активность Th17 зависит от вида цитокинов, которые воздействуют на них. Так, например, Th17 вырабатывали противовоспалительный цитокин ИЛ-10 при взаимодействии с интерферонами α и β , что снижало их провоспалительную активность [33]. Противоположное действие оказывает ИЛ-23, который стимулирует выработку провоспалительного ИЛ-17 Th17 [34]. Кроме того, Т-хелперы, и особенно Th17, демонстрируют высокую фенотипическую и функциональную пластичность, проходя путем транс-дифференцировки и превращаясь в другие субпопуляции Т-лимфоцитов. Так, зрелые Th17 под действием ИЛ-6 могут превращаться в Th1, секретирующие интерферон γ [35]. Таким образом, дифференцировка и регуляция Th17 опосредованы комплексом цитокинов, что в результате приводит к нормоэргической либо к патологической гиперэргической реакции при воспалитель-

ных и аутоиммунных заболеваниях.

Ряд исследований посвящен многозначной роли ИЛ-17 в патогенезе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний различных органов. ИЛ-17 является основным цитокином, который синтезируется Th17 и имеет широкий спектр действия. Сам ИЛ-17 подразделяется на 6 подтипов, каждый из которых имеет разную функциональную активность. Рецепторы к ИЛ-17 имеют различные клетки, включая остеобласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, хондробласты и фибробласты, кератиноциты и макрофаги [36]. Хотя ИЛ-17 продуцируется, в основном, Th17, его также могут вырабатывать естественные киллеры (NK-клетки), $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, индукторные клетки лимфоидной ткани и нейтрофилы. ИЛ-17-продуцирующие клетки сконцентрированы на слизистой оболочке полости рта, в желудочно-кишечном тракте, легких, влагалище, в кожном покрове, защищая от внеклеточных патогенов и активируя гранулопоэз [37]. Th17 также содержатся в деснах и периодонте, выполняя барьерную функцию, однако механизм, который привлекает Th17 в ткань периодонта, не исследован [38]. Представляется интересным исследование, которое показало, что недостаток рецепторов к ИЛ-17 у мышей приводит к быстрой потере альвеолярной кости в результате воспалительного процесса, вызванного *Porphyromonas gingivalis*, что указывает на значимую роль ИЛ-17 как ключевого защитного и регулирующего фактора [39]. Безусловно, ИЛ-17 важен как фактор защиты, однако клинические исследования показали важную роль ИЛ-17 в патогенезе периодонтита, псориаза, ревматоидного артрита и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [35].

Сам по себе ИЛ-17 является слабым индуктором воспаления, однако его провоспалительный эффект усиливается за счет взаимодействия с другими цитокинами и его способностью привлекать клетки воспаления, например нейтрофилы. Кроме того, ИЛ-17 способен облегчить проникновение клеток иммунитета в ткань, влияя на экспрессию лигандов хемокинов [40]. ИЛ-17 воздействует на основные регуляторы гранулопоэза, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, что приводит к высвобождению нейтрофилов из костного мозга. Стимуляция ИЛ-17 приводит к чрезмерной активации и мобилизации нейтрофилов, а

также синтезу хемокинов, что, в свою очередь, вызывает увеличение диапедеза нейтрофилов, которые усиливают разрушение тканей. Также ИЛ-17 совместно с ИЛ-1 β стимулирует выработку хемокинового лиганда 20 фибробластами десны, что дополнительно привлекает Th17, которые дополнительно секретируют ИЛ-17 [35]. Как правило, «классическими» клетками в очаге периодонтального воспаления являются нейтрофилы, однако там же определяется и значительное содержание активированных Th17. Это объясняет повышение уровня ИЛ-17 в зубо-десневой жидкости, десне и альвеолярной кости пациентов с периодонтитом [41]. Кроме того, локальное повышение уровня ИЛ-17 напрямую коррелировало с повышением уровня ИЛ-17 в плазме крови и было в 9 раз выше у пациентов с периодонтитом в сравнении с контрольной группой [42].

В настоящее время псориаз считается Th1-опосредованным заболеванием, ключевую роль в котором играют ИЛ-23 и ИЛ-17 как основные индукторы воспаления. ИЛ-17 привлекает нейтрофилы в эпидермис псориазической бляшки как хемоаттрактант, а также рекрутирует дополнительно дендритные клетки, увеличивая высвобождение хемокинового лиганда 20 кератиноцитами. Дендритные клетки высвобождают ФНО и ИЛ-1 β и активируют дифференциацию Th17, повышая таким образом выработку ИЛ-17. ИЛ-17 разрушает целостность кожного барьера путем снижения выработки филлагрина, уменьшая экспрессию молекул адгезии у кератиноцитов, что приводит к их гиперпролиферации [43]. Тяжесть течения заболевания напрямую зависит от количества Th17, которые продуцируют ИЛ-17 в очагах поражения и стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов. Кроме того, ИЛ-22 усугубляет повреждающее действие ИЛ-17, хотя в здоровой коже ИЛ-22 выполняет защитную функцию [44]. Также определялось повышение уровней ФНО, интерферона γ , ИЛ-2, ИЛ-17 и ИЛ-22 как в псориазических бляшках, так и в сыворотке крови у пациентов с псориазом [45]. Повышенные уровни ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-22 усиливают провоспалительный эффект ИЛ-17 путем увеличения экспрессии рецепторов ФНО, таким образом это взаимодействие усиливает воспалительный процесс при псориазе [46]. Системное повышение уровня ИЛ-17 при псориазе увеличивает экспрессию RANKL опосредованно, путем увеличения выработки ММП-1, ММП-3, ИЛ-6 и ИЛ-8 фибробластами десны и высвобождению

ФНО макрофагами в тканях периодонта [47]. Было доказано, что уровень ИЛ-17 положительно коррелирует с экспрессией RANKL в клетках периодонта [48, 49]. Более того, гиперпродукция ИЛ-17 и ФНО синергично увеличивает секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E2 фибробластами и эпителиальными клетками, усиливает хемотаксис нейтрофилов, что ведет к усилению воспаления в периодонте [50].

Заключение

Знания и факты о взаимодействии генетических и внешних факторов, патологической реакции иммунного ответа, наличии общих факторов риска наводят на мысль о существовании множественных взаимосвязей между псориазом и заболеваниями периодонта. В последние годы в научной литературе сформировался термин «псориазическая болезнь». На наш взгляд, такое определение заболевания акцентирует внимание на факте того, что симптомы псориазического поражения кожи могут являться индикаторами или предикторами других системных заболеваний и поражений, в том числе и болезней периодонта, на основе общности патогенеза и синергии иммунных реакций.

Следует подчеркнуть, что научные исследования взаимосвязи псориаза и периодонтита в Республике Беларусь до настоящего момента не проводились, как и в странах СНГ. Противоречивые данные, полученные зарубежными исследователями, указывают на необходимость дальнейшего изучения существующей проблемы, выявления связей между клиническими формами псориаза и тяжестью воспаления периодонта. Учитывая системный характер псориаза, аутоиммунный компонент патогенеза, состояние и своевременную раннюю коррекцию стоматологического здоровья пациентов с псориазом целесообразно рассматривать как важную составляющую персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике осложнений дерматоза.

Литература

1. Perera, G. K. Psoriasis / G. K. Perera, P. Di Meglio, F. O. Nestle // Annu. Rev. Pathol. – 2012. – Vol. 7. – P. 385–422.
2. Schon, M. P. Medical progress – Psoriasis / M. P. Schon, W. H. Boehncke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1899–1912.
3. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom:

- A population-based study / J. M. Gelfand [et al.] // Arch. Dermatol. – 2005 Dec. – Vol. 141, N 12. – P. 1537–1541.
4. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink / R. Parisi [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2015 Sep. – Vol. 135, N 9. – P. 2189–2197.
5. Prevalence of psoriasis in China: A population-based study in six cities / X. Ding [et al.] // Eur. J. Dermatol. – 2012 Sep-Oct. – Vol. 22, N 5. – P. 663–667.
6. Rachakonda, T. D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T. D. Rachakonda, C. W. Schupp, A. W. Armstrong // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014 Mar. – Vol. 70, N 3. – P. 512–516.
7. Griffiths, C. E. Psoriasis I - Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // Lancet. – 2007 Jul. – Vol. 370, N 9583. – P. 263–271.
8. Mrowietz, U. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? / U. Mrowietz, P. C. M. van de Kerkhof // Br. J. Dermatol. – 2011 May. – Vol. 164, N 5. – P. 942–946.
9. Baran, R. The Burden of Nail Psoriasis: An Introduction / R. Baran // Dermatology. – 2010. – Vol. 221, suppl. 1. – P. 1–5.
10. Кундер, Е. В. Псориаз и псориагический артрит / Е. В. Кундер, О. С. Зыкова. – Минск: БелМАПО, 2018. – 248 с.
11. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы // Т. В. Коротаева [и др.] // Современ. ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 71–84.
12. Cyclosporine improves psoriasis in a double blind study / C. N. Ellis [et al.] // JAMA. – 1986 Dec. – Vol. 256, N 22. – P. 3110–3116.
13. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin / C. E. Griffiths [et al.] // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) – 1986 Sep. – Vol. 293, N 6549. – P. 731–732.
14. Каталитическая активность IgG при изолированном кожном псориазе, псориагической ониходистрофии и артропатическом псориазе / Е. В. Кундер [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 56–61.
15. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? / L. Fry [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2013 Jul. – Vol. 169, N 1. – P. 47–52.
16. Childhood psoriasis – an analysis of German health insurance data / D. Matusiewicz [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2014 Jan-Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 8–13.
17. Yang, Y. W. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study / Y. W. Yang, J. J. Keller, H. C. Lin // Br. J. Dermatol. – 2011 Nov. – Vol. 165, N 5. – P. 1037–1043.
18. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years of age / H. Löe [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1986 May. – Vol. 13, N 5. – P. 431–440.
19. Van Dyke, T. E. The management of inflammation in periodontal disease / T. E. Van Dyke // J. Periodontol. – 2008 Aug. – Vol. 79, N 8, suppl. – P. 1601–1608.
20. Walker, C. An in vitro biofilm model of subgingival plaque / C. Walker, M. J. Sedlacek // Oral Microbiol. Immunol. – 2007 Jun. – Vol. 22, N 3. – P. 152–161.
21. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1998 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 134–144.
22. Micronutrient modulation of NF- κ B in oral keratinocytes exposed to periodontal bacteria / M. R. Milward [et al.] // Innate Immun. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 140–151.
23. Theilade, E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases / E. Theilade // J. Clin. Periodontol. – 1986 Nov. – Vol. 13, N 10. – P. 905–911.
24. Microbial risk indicators for periodontal attachment loss / A. D. Haffajee [et al.] // J. Periodont. Res. – 1991 May. – Vol. 26, N 3, pt. 2. – P. 293–296.
25. Preshaw, P. M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted on our understanding of periodontitis? / P. M. Preshaw, J. J. Taylor // J. Clin. Periodontol. – 2011 Mar. – Vol. 38, suppl. 11. – P. 60–84.
26. Lerner, U. H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U. H. Lerner // J. Dent. Res. – 2006 Jul. – Vol. 85, N 7. – P. 596–607.
27. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health – Evidence from a Meta-Analysis / Quan Shi [et al.] // Front. Physiol. – 2018 Jan. – Vol. 9. – P. 33.
28. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis / S. Deschamps-Lenhardt [et al.] // Oral Dis. – 2019 Mar. – Vol. 25, N 2. – P. 385–402.
29. Leech, M. T. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis / M. T. Leech, P. M. Bartold // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2015 Apr. – Vol. 29, N 2. – P. 189–201.
30. Keller, J. J. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis / J. J. Keller, H. C. Lin // Br. J. Dermatol. – 2012 Dec. – Vol. 167, N 6. – P. 1338–1344.
31. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis / A. Egeberg [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 288–293.
32. Psoriasis Vulgaris: Relationship between Oral and Periodontal Conditions and Disease Severity / M. G. Ligia [et al.] // Open Dermatol. J. – 2019. – Vol. 13. – P. 47–54.
33. Guo, B. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases / B. Guo // J. Clin. Cell. Immunol. – 2016 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. 400.
34. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / M. J. McGeachy [et al.] // Nat. Immunol. – 2007 Dec. – Vol. 8, N 12. – P. 1390–1397.
35. Zenobia, C. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation / C. Zenobia, G. Hajishengallis // Periodontol. 2000. – 2015 Oct. – Vol. 69, N 1. – P. 142–159.
36. Mitra, A. IL-17 and IL-17R: An auspicious therapeutic target for psoriatic disease / A. Mitra, S. K. Raychaudhuri, S. P. Raychaudhuri // Actas Dermosifiliogr. – 2014 Oct. – Vol. 105, suppl. 1. – P. 21–33.
37. Abusleme, L. IL-17: Overview and role in oral immunity and microbiome / L. Abusleme, N. M. Moutsopoulos // Oral Dis. – 2017 Oct. – Vol. 23, N 7. – P. 854–865.
38. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier / N. Dutzan [et al.] // Immunity. – 2017 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 133–147.

39. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: Recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals / J. J. Yu [et al.] // *Blood*. – 2007 May. – Vol. 109, N 9. – P. 3794–3802.
40. Veldhoen, M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity / M. Veldhoen // *Nat. Immunol.* – 2017 May. – Vol. 18, N 6. – P. 612–621.
41. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis / R. Vernal [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005 Apr. – Vol. 32, N 4. – P. 383–389.
42. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis / H. A. Schenkein [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2010 Sep. – Vol. 89, N 9. – P. 943–947.
43. Raychaudhuri, S. K. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis / S. K. Raychaudhuri, A. Saxena, S. P. Raychaudhuri // *Clin. Rheumatol.* – 2015 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 1019–1023.
44. IL-17 and IL-22 promote keratinocyte stemness in the germinative compartment in psoriasis / A. K. Ekman [et al.] // *J. Invest. Derm.* – 2019 Jul. – Vol. 139, N 7. – P. 1564–1573.
45. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis / Y. Tan [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2405291.
46. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines / M. Chabaud [et al.] // *J. Immunol.* – 1998 Jul. – Vol. 161, N 1. – P. 409–414.
47. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis / A. Beklen [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2007 Apr. – Vol. 86, N 4. – P. 347–351.
48. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis / N. Dutzan [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009 May. – Vol. 36, N 5. – P. 396–403.
49. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF-kappaB pathways / D. Lin [et al.] // *Immunology*. – 2014 Sep. – Vol. 144, N 3. – P. 472–485.
50. Th17 and Treg cells in bone related diseases / M. Wang [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 203705.

Поступила 30.09.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:385-422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448
2. Schon MP, Boehncke WH. Medical progress – Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320
3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol.* 2005 Dec;141(12):1537-41. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537
4. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol.* 2015 Sep;135(9):2189-2197. doi: 10.1038/jid.2015.87
5. Ding X, Wang T, Shen Y, Wang X, Zhou C, Tian S, et al. Prevalence of psoriasis in China: A population-based study in six cities. *Eur J Dermatol.* 2012 Sep-Oct;22(5):663-7. doi: 10.1684/ejd.2012.1802
6. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):512-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013
7. Griffiths CE, Barker JN. Psoriasis I - Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
8. Mrowietz U, van de Kerkhof PCM. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):942-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10233.x
9. Baran R. The Burden of Nail Psoriasis: An Introduction. *Dermatology.* 2010;221 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000316169
10. Kunder EV, Zykova OS. Psoriasis and psoriatic arthritis. Minsk, RB: BelMAPO; 2018. 248 p. (In Russ.)
11. Korotaeva TV, Samtcov AV, Bakulev AL, Kokhan MM, Minullin IK, Vylegzhanina OA, i dr. Comparative efficacy and safety of biosimilar adalimumab (BCD-057) and original adalimumab in patients with psoriasis vulgaris. Results of BCD-057-2 / CALYPSO - Phase III International Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Study. *Sovremen Revmatologiya.* 2018;12(4):71-84. (In Russ.)
12. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double blind study. *JAMA.* 1986 Dec;256(22):3110-6.
13. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Sep;293(6549):731-2. doi: 10.1136/bmj.293.6549.731
14. Kunder EV, Litviakov AM, Zykova OS, Generalov II, Volkova MV. Catalytic activity of IgG in isolated cutaneous psoriasis, psoriatic onychodystrophy and arthropathic psoriasis. *Vestn VGMU.* 2007;6(2):56-61. (In Russ.)
15. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):47-52. doi: 10.1111/bjd.12322
16. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis – an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jan-Feb;31(1):8-13. doi: 10.1111/pde.12205
17. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1037-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10494.x
18. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years

- of age. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):431-45. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01487.x
19. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1601-8. doi: 10.1902/jop.2008.080173
20. Walker C, Sedlacek MJ. An in vitro biofilm model of subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 2007 Jun;22(3):152-61. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00336.x
21. Socransky SS, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
22. Milward MR, Chapple IL, Carter K, Matthews JB, Cooper PR. Micronutrient modulation of NF- κ B in oral keratinocytes exposed to periodontal bacteria. *Innate Immun.* 2013;19(2):140-51. doi: 10.1177/1753425912454761
23. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1986 Nov;13(10):905-11. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01425.x
24. Haffajee AD, Socransky SS, Smith C, Dibart S. Microbial risk indicators for periodontal attachment loss. *J Periodontal Res.* 1991 May;26(3 Pt 2):293-6. doi: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01662.x
25. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted on our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011 Mar;38 Suppl 11:60-84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x
26. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006 Jul;85(7):596-607. doi: 10.1177/154405910608500704
27. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health – Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2018 Jan;9:33. doi: 10.3389/fphys.2018.00033
28. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Mar;25(2):385-402. doi: 10.1111/odi.12834
29. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Apr;29(2):189-201. doi: 10.1016/j.berh.2015.03.001
30. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Dec;167(6):1338-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11126.x
31. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):288-293. doi: 10.1111/jdv.13814
32. Méndez GL, Solis L, Rodríguez C, Chila-Moreno L, Buenahora MR, Delgadillo N, et al. Psoriasis Vulgaris: Relationship between Oral and Periodontal Conditions and Disease Severity. *Open Dermatol J.* 2019;13:47-54. doi: 10.2174/1874372201913010047
33. Guo B. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases. *J Clin Cell Immunol.* 2016 Apr;7(2):400. doi: 10.4172/2155-9899.1000400
34. McGeachy MJ, Bak-Jensen K S, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007 Dec;8(12):1390-7. doi: 10.1038/ni1539
35. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):142-59. doi: 10.1111/prd.12083
36. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: An auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Oct;105 Suppl 1:21-33. doi: 10.1016/S0001-7310(14)70015-8
37. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: Overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis.* 2017 Oct;23(7):854-865. doi: 10.1111/odi.12598
38. Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, Greenwell-Wild T, Zangerle-Murray T, Fife ME, et al. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier. *Immunity.* 2017 Jan;46(1):133-147. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.010
39. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: Recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 2007 May;109(9):3794-802. doi: 10.1182/blood-2005-09-010116
40. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol.* 2017 May;18(6):612-621. doi: 10.1038/ni.3742
41. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Apr;32(4):383-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x
42. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res.* 2010 Sep;89(9):943-7. doi: 10.1177/0022034510369297
43. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun;34(6):1019-23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7
44. Ekman A-K, Eding CB, Rundquist I, Enerbäck C. IL-17 and IL-22 promote keratinocyte stemness in the germinative compartment in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019 Jul;139(7):1564-1573. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.014
45. Tan Y, Qi Q, Lu C, Niu X, Bai Y, Jiang C, et al. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2405291. doi: 10.1155/2017/2405291
46. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol.* 1998 Jul;161(1):409-14.
47. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res.* 2007 Apr;86(4):347-51. doi: 10.1177/154405910708600409
48. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor-

- beta during the progression of chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2009 May;36(5):396-403. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01390.x
49. Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, Ye Y, et al. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF-kappaB pathways. Immunology. 2014 Sep;144(3):472-485. doi: 10.1111/imm.12395
50. Wang M, Tian T, Yu S, He N, Ma D. Th17 and Treg cells in bone related diseases. Clin Dev Immunol. 2013;2013:203705. doi: 10.1155/2013/203705

Submitted 30.09.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Радкевич А.А. – старший преподаватель кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Radkevich A.A. – senior lecturer of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Zykova O.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК. E-mail: dr.sancho.89@gmail.com – Радкевич Александр Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: dr.sancho.89@gmail.com – Alexander A. Radkevich.

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КОЖНЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

ПОЗДНЯКОВА А.С.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 115-121.

THE SIGNIFICANCE OF SKIN IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

POZDNYAKOVA A.S.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):115-121.

Резюме.

Цель – определение диагностической значимости метода туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Материал и методы. Проводился анализ туберкулиновой чувствительности по результату пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении и реакции на Диаскинтест у 53 детей с экстрапульмональным туберкулезом: 32 пациента, которые поступили на стационарный этап лечения с установленным диагнозом активного внелегочного туберкулеза, и 21 пациент с курсом завершеного лечения. В исследование были включены также 12 детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ: 8 детей с регионарными левосторонними подмышечными БЦЖ-лимфаденитами и 4 ребенка с БЦЖ-оститами.

Результаты. В статье представлены данные сравнительного анализа информативности кожных иммунологических тестов (туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным - Диаскинтестом) для своевременного выявления внелегочного туберкулеза у детей. Пациенты с активным внелегочным туберкулезом дали положительный ответ на туберкулин в 37,5% случаев, на ДСТ – в 73,5% ($p < 0,05$). Пациенты с излеченным внелегочным туберкулезом давали положительный ответ на туберкулин в 14 (62,5%) случаях и на ДСТ – в 7 (33,3%) ($p < 0,05$). Все дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ на ДСТ имели отрицательную реакцию, в то время как на туберкулин 11 (91,7%) детей давали нормергический ответ ($p < 0,001$).

Заключение. Установлена низкая диагностическая значимость туберкулинодиагностики и высокая информативность Диаскинтеста в диагностике активного внелегочного туберкулеза и дифференциальной диагностике его с БЦЖ – осложнениями у детей.

Ключевые слова: экстрапульмональный туберкулез, дети, диагностика, туберкулин, Диаскинтест.

Abstract.

Objectives. To determine the diagnostic value of the tuberculinodiagnosis method and the skin test with the recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children.

Material and methods. Tuberculin sensitivity was analyzed based on the results of the Mantoux test with 2 TE of tuberculin PPD-L in standard dilution and the response to Diaskintest in 53 children with extrapulmonary tuberculosis: 32 patients who were admitted to the inpatient stage of treatment with an established diagnosis of active extrapulmonary tuberculosis and 21 patients with a course of completed treatment. The study also included 12 children with complicated BCG vaccination: 8 children with regional left-sided axillary BCG-lymphadenitis and 4 children with BCG-ostitis.

Results. The article presents the data of a comparative analysis of the informativeness of the skin immunological tests (tuberculinodiagnosis and the skin test with the recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest (DST)) for the timely detection of extrapulmonary tuberculosis in children. Patients with active extrapulmonary tuberculosis responded positively to tuberculin in 37.5% of cases, and to DST – in 73.5% of cases ($p < 0.05$). Patients with cured extrapulmonary tuberculosis responded positively to tuberculin in 14 (62.5%) cases and to DST – in 7 cases (33.3%) ($p < 0.05$). All children

with a complicated course of BCG vaccination had a negative reaction to DST, while 11 (91.7%) children had a normergic response to tuberculin ($p < 0.001$).

Conclusions. The low diagnostic significance of tuberculinodiagnosis and high informative value of Diaskintest in the diagnosis of active extrapulmonary tuberculosis and its differential diagnosis with BCG complications in children have been established.

Key words: *extrapulmonary tuberculosis, children, diagnosis, tuberculin, Diaskintest.*

К числу наиболее сложных задач фтизиатрии относится верификация диагноза экстрапульмонального туберкулёза у детей, особенно на ранних стадиях его развития. Результативность бактериологических исследований у детей при большинстве внелегочных локализаций невысока. Наиболее частой локализацией внелегочного туберкулеза у детей является туберкулезное поражение периферических лимфатических узлов и костно-суставной системы. Доказательства туберкулезной этиологии костно-суставных поражений, основанных на бактериологических исследованиях, удается получить в 30% случаев. Частота обнаружения микобактерий туберкулеза методом посева при туберкулезе периферических лимфатических узлов составляет от 15 до 25% [1, 2]. Туберкулез костей и суставов занимает особое место в общей проблеме туберкулеза, оставаясь одним из особо социально-значимых, приводящих к инвалидизации детей [3]. При естественном течении костно-суставной туберкулез у детей неизбежно ведет к тяжелым анатомическим и функциональным нарушениям. В современных условиях своеобразные черты приобрела социальная сторона проблемы костно-суставного туберкулеза у детей, так как она сопряжена с проблемой БЦЖ-оститов. Костные осложнения вакцинации БЦЖ, не отличающиеся от вызванных *M. tuberculosis* костных поражений ни клинико-лучевыми проявлениями, ни морфологической картиной, ни принципами хирургического и медикаментозного лечения, представляют значительные трудности для дифференциальной диагностики туберкулезных и БЦЖ-оститов [3, 4].

Многие авторы отмечают важную роль туберкулинодиагностики в раннем и своевременном выявлении туберкулеза у детей [5, 6]. Однако внутрикожная туберкулиновая проба с 2ТЕ ППД-Л имеет низкую специфичность из-за перекрёстной сенсибилизации организма патогенными штаммами *M. tuberculosis* и вакцинным штаммом *M. bovis* BCG. В обоих случаях она может быть положительной, что определяет

сложности дифференциальной диагностики постинфекционной и поствакцинальной туберкулиновой реакции. Большим научным прорывом во фтизиатрии явилась расшифровка генома *M. tuberculosis*. При сравнении генетической последовательности патогенных штаммов *M. bovis* и *M. tuberculosis* с аттенуированным штаммом *M. bovis* BCG геномный участок RD1 не был выявлен ни в одном из субштаммов BCG, но обнаружен во всех протестированных лабораторных штаммах *M. tuberculosis*. Синтез двух секреторных белков ESAT-6 (early secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein) кодируется в этой области и экспрессируется при размножении *M. tuberculosis*, определяя ее вирулентные свойства. Эти исследования открыли определенные перспективы для разработки диагностических рекомбинантных препаратов, таких как аллерген туберкулезный рекомбинантный – Диаскинтест, который может быть использован для своевременной диагностики туберкулеза [7,8,9]. Сообразно с этим представляет значительный интерес изучение значимости иммунологических кожных диагностических тестов с туберкулином и Диаскинтестом (ДСТ) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Целью настоящего исследования явилось определение диагностической значимости метода туберкулинодиагностики и кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) в диагностике экстрапульмонального туберкулеза у детей.

Материал и методы

Проведен анализ туберкулиновой чувствительности по результату пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении и реакции на Диаскинтест у 53 пациентов детского возраста с экстрапульмональным туберкулезом. Степень выраженности реакции на ДСТ оценивался в соответствии с инструкцией по его применению: гиперергической считалась реакция,

проявляющаяся папулой с 15 мм и большего размера, нормергической – гиперемией или папулой размером до 14 мм, отрицательной расценивалась уколочная реакция в месте введения Диаскинтеста. Всем пациентам проводилось лечение в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии по утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь клиническим протоколам. С клинически излеченным внелегочным туберкулезом дети передавались под наблюдение фтизиатрам противотуберкулезных диспансеров. Для определения диагностической значимости иммунологических кожных тестов (туберкулиновой пробы Манту и ДСТ) мы провели сравнительный анализ кожного ответа на туберкулин и ДСТ у 32 пациентов, которые поступили на стационарный этап лечения с установленным диагнозом активного внелегочного туберкулеза, и у 21 пациента с курсом завершеного лечения. В исследование были включены также 12 детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ: 8 детей с регионарными левосторонними подмышечными БЦЖ-лимфаденитами и 4 ребенка с БЦЖ-оститами.

Обработку полученных данных проводили с использованием Statistica 8.0. Гипотезу о нормальности распределения признаков считали подтвержденной, если в интервал $M \pm 2\sigma$ попадало не менее 95% всех значений признаков. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку различия сравниваемых величин проводили на основании величины t-критерия Стьюдента. Рассчитывали частоту встречаемости признака, средние значения, ошибки репрезентативности. Результаты исследования считали достоверными, между показателями различия значимыми при вероятности не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование было включено 53 пациента с внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Средний возраст детей составлял 10,5 года. Структура экстрапульмонального туберкулеза представлена на рисунке 1, клиническая характеристика заболевания приводится в таблице 1. В структуре внелегочного туберкулеза у детей преобладал туберкулез периферических лимфатических узлов, который был зарегистрирован в 19 (35,8%) случаях, и туберкулез почек – в 12 (22,6%) случаях. Туберкулез костно – суставной системы был установлен у 11 (20,8%) пациентов.

Клинические проявления заболевания имели 44 (83,0%) пациента, у которых экстрапульмональный туберкулез имел острое развитие с преобладанием очаговой симптоматики у 13 ($24,5 \pm 5,9$) пациентов и подострое начало – у 31 ($58,5 \pm 6,8$) пациента. Местные клинические проявления имели в основном дети с туберкулезом периферических лимфатических узлов – 16 (30,1%) пациентов и с костно-суставным туберкулезом – 11 (20,8%) пациентов. У 9 ($17,0 \pm 5,2$) детей по клинике внелегочный туберкулез не мог быть установлен, так как не имел субъективных проявлений даже по местной симптоматике. Интоксикационным синдромом заболевание проявлялось только у 11 ($20,8 \pm 5,6$) детей с внелегочным туберкулезом. В 100% случаях диагноз устанавливался только по местным проявлениям при туберкулезе глаз и половых органов, несмотря на то, что туберкулезный процесс при этом имел уже распространенный характер поражения. Достоверное подтверждение туберкулезной этиологии заболевания основывается на бактериоскопическом или бактериологическом исследовании биологического материала. Такое подтверждение

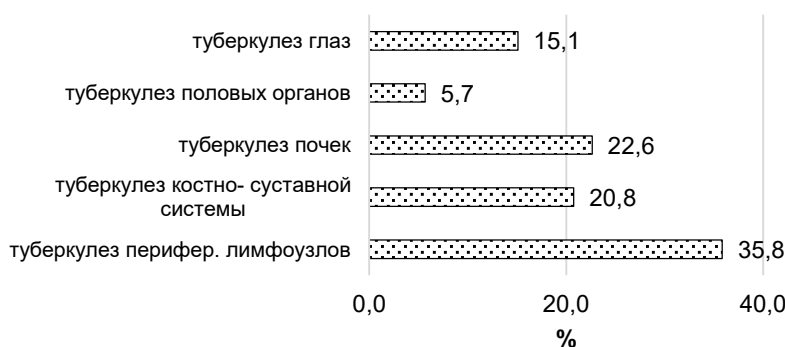


Рисунок 1 – Структура внелегочного туберкулеза у детей.

Таблица 1 – Клиническая характеристика внелегочного туберкулеза у детей

Клиническая характеристика	Структура внелегочного туберкулеза					
	Внелегочный туберкулез, n=53	Туберкулез периферии л/узлов, n=19	Костно-сустав. туберкулез, n=11	Туберкулез почек, n=12	Туберкулез половых органов, n=3	Туберкулез глаз, n=8
Начало заболевания:	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %	абс., %
Острое начало заболевания	13 24,5±5,9 (12,9-36,1)	5 26,3%	4 36,4%		2 66,7%	2 25,0%
Подострое начало заболевания	31 58,5±6,8 (45,2-71,8)	9 47,4%	7 63,6%	8 66,6%	1 33,3%	6 75,0%
Малосимптомное начало заболевания	9 17,0±5,2 (6,9-27,1)	5 26,3%		4 36,4%		
Клиника:						
Интоксикационный синдром	11 20,8±5,6 (9,8-31,7)	5 26,3%	4 36,6%	1 8,3%	1 33,3%	
Местная (локальная) симптоматика	49 92,5±3,6 (85,3-99,6)	19 100%	11 100%	8 66,6%	3 100%	8 100%
Болевой синдром	30 56,6±6,8 (43,3-69,9)	11 57,9%	11 100%	3 25,0%	3 100%	2 25,0%
Объем поражения:						
Ограниченный	15 28,3±6,2 (16,2-40,4)	15 78,9%				
Распространенный	38 71,7±6,2 (59,5-83,9)	4 21,1%	11 100%	12 100%	3 100%	8 100%
Бактериовыделение	12 22,6±5,7 (11,4-33,9)		1 9,1%	11 91,7%		
Осложненное течение:	10 18,9±5,4 (8,3-29,4)	2 10,5%	7 63,6%	1 8,3%		
Абсцесс	7 13,2±4,6 (4,1-22,3)	2 10,5%	5 45,5%			
Свищ	3 5,7±3,2 (0,6-11,9)	2 10,5%	1 9,1%			
Нарушение функции органа	10 18,9±5,4 (8,3-29,4)		2 18,2%	4 33,3%	3 100%	1 12,5%

имели только 12 (22,6±5,7) пациентов: 11 (91,7%) пациентов с туберкулезом почек при посеве мочи и 1 пациент с осложненным течением туберкулеза локтевого сустава при посеве содержимого

натечного абсцесса. Оперативное лечение проводилось 20 (37,7%) пациентам, в основном, с осложненным течением заболевания, которое имели 10 (18,9%) пациентов по причине поздней

Таблица 2 – Сравнительная оценка кожных реакций на Диаскинтест и туберкулин

Группы наблюдения	Препарат	Результат кожной реакции							
		отрицательная		сомнительная		нормергическая		гиперергический	
		абс.	M±tm (Mmin-Mmax)	абс.	%, (95% ДИ)	абс.	%, (95% ДИ)	абс.	%, (95% ДИ)
Активный туберкулез (n=32)	Диаскинтест					16	73,5±7,6 (58,7-88,4)	16	73,5±7,6 (58,7-88,4)
	Туберкулин	6	2,8±2,7 (2,7-8,6)	4	11,8±5,5 (0,9-22,6)	12	37,5±5,5 (77,4-99,1)	10	28,8±4,9 (0,7-18,4)
			p <0,05				p <0,05		p <0,01
Излеченный туберкулез (n=21)	Диаскинтест	14	58,4±10,3 (38,2-78,6)			7	33,3±9,8 (14,1-52,5)		
	Туберкулин	1	3,8	6	37,5±10,1 (17,7-57,3)	14	62,5±10,1 (42,7-82,3)		
			p <0,001				p <0,05		
БЦЖ-осложнения (n=12)	Диаскинтест	12	91,7±8,3 (75,4-108,0)						
	Туберкулин			1	8,3	11	91,7±8,3 (75,4-108,0)		

диагностики. По причине поздней диагностики у 10 (18,9%) пациентов было установлено нарушение функции пораженного туберкулезом органа после проведенного лечения.

Данные местной ГЗТ-реакции пациентов с внелегочным туберкулезом на туберкулин и ДСТ представлены в таблице 2.

Пациенты с активным внелегочным туберкулезом дали положительный ответ на туберкулин в 37,5% случаев, на ДСТ – в 73,5% (p<0,05). Гиперергический ответ на ДСТ значимо более часто – 16 (73,5%) случаев, чем на туберкулин – 10 (28,8%) случаев, регистрировался у пациентов с активным внелегочным туберкулезом (p<0,01). Отрицательный ответ на туберкулин имели 6 пациентов с распространенным туберкулезным процессом, при котором в двух случаях туберкулезный спондилит сочетался у них с туберкулезом почек, у 2 пациентов – с туберкулезом легких, 2 пациента с костно-суставным туберкулезом имели осложненное течение заболевания.

Пациенты с излеченным внелегочным туберкулезом давали положительный ответ на туберкулин в 14 (62,5%) случаях и на ДСТ – в 7 (33,3%, p<0,05). Отрицательный ответ на ДСТ имели 14 (58,4%) пациентов с излеченным внелегочным туберкулезом, и только один отрицательный ответ регистрировался у них на туберкулин (p<0,001). Гиперергического ответа на туберкулин и на ДСТ

у пациентов этой группы не отмечалось.

Все дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ на ДСТ имели отрицательную реакцию, в то время как на туберкулин 11 (91,7%) детей давали нормергический ответ (p<0,001). Нормергическая реакция на туберкулин, особенно размером с более 15 мм, требует тщательного анализа и контроля у детей раннего возраста для исключения у них инфицирования МБТ или активного туберкулеза.

Обсуждение

При экстропульмональном туберкулезе у детей, когда клиническая симптоматика, особенно субъективная, малосимптомна, достоверное подтверждение туберкулезной этиологии поражения путем обнаружения микобактерии в биологическом материале представляется крайне редко (22%), очень важным диагностическим подспорьем является иммунологический кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтестом.

Заключение

На основании проделанной работы сделаны следующие выводы:

1. Диагностическая значимость на совре-

менном этапе иммунологических кожных тестов (туберкулина и Диаскинтеста) для своевременной диагностики внелегочного туберкулеза у детей с учетом простоты их постановки и учета не вызывает сомнений.

2. Наиболее высокоинформативным иммунологическим тестом для диагностики активного внелегочного туберкулеза является Диаскинтест.

3. Диаскинтест предпочтительнее туберкулиновому тесту для дифференциальной диагностики внелегочного туберкулеза с БЦЖ-оститами и БЦЖ-лимфаденитами, для подтверждения клинического излечения экстапульмонального туберкулеза.

4. Кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) предпочтительнее использовать также и у пациентов с распространенным внелегочным туберкулезом для подтверждения этиологии заболевания, так как туберкулиновый тест в данной ситуации будет не информативен по причине иммуносупрессии организма ребенка и анергии на туберкулин.

Литература

1. Лаушкина, Ж. А. Диагностическая значимость теста Gene Xpert MTB-RIF во фтизиатрической практике / Ж. А. Лаушкина, В. А. Краснов, А. Г. Черднichenko // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 37–39.

References

1. Laushkina ZhA, Krasnov VA, Cherednichenko AG. Diagnostic significance of the Gene Xpert MTB-RIF test in phthisiatric practice. *Tuberkulez Bolezni Legkikh*. 2016;94(10):37-9. (In Russ.)
2. Kiselev VI, Baranovskii PM, Rudykh IV, Shuster AM, Martianov VA, Mednikov BL, i dr. Clinical studies of the new DIASKINTEST skin test for the diagnosis of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza*. 2009;86(2):11-6. (In Russ.)
3. Mushkin Alu. Diagnosis and registration of bone complications of anti-tuberculosis vaccination (advanced medical technology). Saint Petersburg, RF; 2006. 8 p. (In Russ.)
4. Mordyk AV, Plekhanova MA. Immunopathogenesis, immunological diagnostics, approaches to immunocorrection in tuberculosis: *ucheb-metod posobie*. Omsk, RF: Izd-vo OmGMA; 2011. 131 p. (In Russ.)
5. Aksenova VA, Klevno NI, Moiseeva NN. Features of tuberculosis in children in the XXI century, achievements

2. Клинические исследования нового кожного теста «ДИА-СКИНТЕСТ» для диагностики туберкулеза / И. В. Киселев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2009. – Т. 86, № 2. – С. 11–16.
3. Мушкин, А. Ю. Диагностика и учет костных осложнений противотуберкулезной вакцинации (усовершенствованная медицинская технология) / А. Ю. Мушкин. – Санкт-Петербург, 2006. – 8 с.
4. Мордык, А. В. Иммунопатогенез, иммунологическая диагностика, подходы к иммунокоррекции при туберкулезе : учеб.-метод. пособие / А. В. Мордык, М. А. Плеханова. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2011. – 131 с.
5. Аксенова, В. А. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Н. Н. Моисеева // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 58–62.
6. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении / Е. С. Овсянкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – Т. 87, № 1. – С. 16–19.
7. Аксенова, В. А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей / В. А. Аксенова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 6–13.
8. Слоготская, Л. В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза / Л. В. Слоготская, Я. А. Кочетков, А. В. Филиппов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 6. – С. 17–22.
9. Информативность кожных тестов для определения активности туберкулезного процесса при выявлении петрификатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / А. В. Мезенцева [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 130–140.

Поступила 08.10.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

and prospects in the field of prevention and diagnosis. *Lechashchii Vrach*. 2017;(2):58-62. (In Russ.)

6. Ovsiankina ES, Gubkina MF, Ershova NG, Kobulashvili MG. Experience of using a new skin test (Diaskintest®) for the diagnosis of respiratory tuberculosis in children and adolescents in the tuberculosis department. *Problemy Tuberkuleza Bolezni Legkikh*. 2010;87(1):16-9. (In Russ.)
7. Aksenova VA. Achievements and prospects in the field of prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(5):6-13. (In Russ.)
8. Slogotckaia LV, Filippov AV. Diaskintest - a new method for detecting tuberculosis. *Tuberkulez Bolezni Legkikh*. 2011;88(6):17-22. (In Russ.)
9. Mezentceva AV, Tiulkova TE, Chugaev IuP, Kamaeva NG, Dolmatova IA. Informative value of skin tests to determine the activity of the tuberculous process in the detection of petrification in the intrathoracic lymph nodes and lungs in children. *Ftiziatriia Pul'monologiya*. 2016;(2):130-40. (In Russ.)

Submitted 08.10.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Позднякова А.С. – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Pozdnyakova A.S. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pulmonology & Phthisiology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013 г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра пульмонологии и фтизиатрии. E-mail: anastasia-poz@yandex.ru – Позднякова Анастасия Семеновна .

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Pulmonology & Phthisiology. E-mail: anastasia-poz@yandex.ru – Anastasiya S. Pozdnyakova.

ПОКАЗАТЕЛИ CD3⁺CD16⁺CD56⁺ И CD3⁺CD16⁺CD56⁺ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

ЗЫБЛЕВА С.В., ЗЫБЛЕВ С.Л.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 122-131.

INDICATORS OF CD3⁺CD16⁺CD56⁺ AND CD3⁺CD16⁺CD56⁺ LYMPHOCYTES WITH SATISFACTORY PRIMARY KIDNEY GRAFT FUNCTION

ZYBLEVA S.V., ZYBLEV S.L.

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):122-131.

Резюме.

Цель – изучить динамику CD3⁺CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной первичной функцией почечного трансплантата.

Материал и методы. 197 реципиентам выполнена трансплантация почки. Все пациенты разделены на 3 группы. Первая группа (ПФТ, n=101) – пациенты с удовлетворительной первичной функцией трансплантата без эпизодов отторжения, вторая группа (ДФТ, n=82) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата без эпизодов отторжения, третья группа (ОПТ, n=14) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и отторжением, верифицированным на основании биопсии почечного трансплантата. Группа сравнения (ГС) – 90 здоровых добровольцев. Функция трансплантата оценивалась по следующим критериям: первичная функция трансплантата характеризовалась при уровне креатинина на 7 сутки после операции ниже 300 мкмоль/л; при концентрации креатинина равной или превышающей 300 мкмоль/л (или), при необходимости в проведении диализа на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата. Иммунологическое обследование проводилось на 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 90-е сутки после операции. Определяли уровень CD3⁺CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов.

Результаты. В группе ПФТ выявлено значимое преобладание с 3-х до 30-х суток абсолютного уровня НК только по сравнению с группой ОПТ. Относительный уровень НК был значимо выше в группе ПФТ по сравнению с группой ОПТ начиная с 30-х суток. Не выявлена связь относительного и абсолютного количества НК с уровнем креатинина на протяжении всего исследования.

Выявлен значимый рост абсолютного и относительного показателя НКТ с 30-х суток в группе ПФТ по сравнению с группами ДФТ и ОПТ. Обнаружена отрицательная связь абсолютного количества НКТ с уровнем креатинина на 30-е и 90-е сутки и относительного количества данных лимфоцитов с уровнем креатинина на 90-е сутки.

Заключение. Результаты исследования могут быть использованы для иммунологического мониторинга в раннем посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: CD3⁺CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺, трансплантация почки.

Abstract.

Objectives. To study the dynamics of CD3⁺CD16⁺CD56⁺ and CD3⁺CD16⁺CD56⁺ lymphocytes in patients after kidney transplantation with satisfactory primary graft function.

Material and methods. 197 recipients underwent kidney transplantation. All patients were divided into 3 groups. The first group (PGF, n=101) consisted of patients with satisfactory primary graft function without rejection episodes, the second group (PGD, n=82) included patients with primary graft dysfunction without rejection episodes, the third group

(GR, n=14) was composed of patients with primary graft dysfunction and graft rejection verified on the basis of renal transplant biopsy. A comparison group (CG) consisted of 90 healthy volunteers. Graft function was assessed according to the following criteria: primary graft function was characterized by creatinine level below 300 $\mu\text{mol/l}$ on the 7th day after surgery; when creatinine concentration was equal to or higher than 300 $\mu\text{mol/l}$ and (or) in case of need for dialysis during the first week after transplantation, the state was classified as kidney graft dysfunction. Immunological examination was carried out on the 1st, the 3rd, the 7th, the 30th and the 90th days after the transplantation. The level of $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ and $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ lymphocytes was determined.

Results. In the PGF group, a significant predominance of the absolute NK level from the 3rd day to the 30th day was revealed only in comparison with the GR group. The relative NK level was significantly higher in the PGF group compared to the GR group beginning with the 30th day. No correlation was found between the relative and absolute NK levels and creatinine levels throughout the study. There was a significant increase in the absolute and relative NKT level beginning with the 30th day in the PGF group compared to the PGD and GR groups. A negative correlation was found between the absolute NKT level and creatinine level on the 30th and the 90th days and the relative level of these lymphocytes with the creatinine level on the 90th day.

Conclusions. The results of the study can be used for the immunological monitoring in the early post-transplantation period.

Key words: $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ and $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$, kidney transplantation.

Естественные киллерные (НК) лимфоидные клетки являются основными компонентами врожденного иммунитета и служат первым барьером против микробной инфекции и развития опухоли. На основании интенсивности экспрессии молекулы CD56 все периферические НК-клетки человека можно разделить на два основных подмножества (CD56^{dim} и $\text{CD56}^{\text{bright}}$), причем каждая группа проявляет различные фенотипические и функциональные свойства. К основным маркерам относятся Fc γ рецептор IIIa (CD16), CD6, и KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) которые экспрессированы на CD56^{dim} клетках [1]. В отличие от CD56^{dim} , субпопуляция $\text{CD56}^{\text{bright}}$ НК-клеток экспрессирует очень низкий уровень, менее 3%, молекул CD16 и CD6, но при этом демонстрирует более высокую плотность ингибиторного гетеродимера CD94/NKG2A [2]. Другие поверхностные рецепторы, такие как активационно-зависимые маркеры CD25, CD69, HLA-DR и типичные рецепторы НК-клеток, такие как естественные рецепторы цитотоксичности (NCR), NKG2D и CD161, одинаково экспрессируются на клетках обеих субпопуляций. Помимо отчетливых различий по фенотипическим признакам, обе субпопуляции НК-клеток также отличаются разными эффекторными функциями. Общепринято, что CD56^{dim} НК-клетки в первую очередь ответственны за цитотоксическую активность из-за их высокого содержания гранул, наполненных цитотоксинами, такими как перфорин, гранзим А и В. В то время как $\text{CD56}^{\text{bright}}$ постулируются регуляторами иммунных реакций, главным образом

через продукцию цитокинов, например секрецию интерферона (ИФН)- γ после стимуляции интерлейкином (Ил)-2, Ил-12 или Ил-15 [3].

Таким образом, НК-клетки являются цитолитическими эффекторными клетками с двумя основными режимами действия. Первый – это прямой лизис человеческих клеток-мишеней, относящийся к естественной цитотоксичности. Вторым способом действия НК-клеток является лизис, индуцируемый взаимодействием между Fc-рецептором CD16 и Fc-фрагментом антитела, которое распознает чужеродные антигены на клетках-мишенях, действие которого также называется антителозависимой клеточной цитотоксичностью. В отличие от того, что считалось несколько десятилетий назад, в настоящее время четко установлено, что НК играют определенную роль в отторжении аллотрансплантата [4]. Отсутствие на аллотрансплантате самоподдерживающихся молекул комплекса гистосовместимости I класса или активация Fc-рецептора донорспецифическими АТ индуцируют активность НК-клеток, приводя к прямому лизису клеток аллотрансплантата и секреции провоспалительных молекул, способствующих адаптивному иммунитету [5]. Однако функция НК-клеток, как указывалось выше, является двунаправленной. Помимо того, что они играют определенную роль в отторжении аллотрансплантата, НК-клетки также участвуют в формировании иммунологической толерантности согласно исследованиям на животных моделях. Таким образом, в последнее десятилетие статус НК-клеток перешел от «вредной роли»

к «нулевой роли», а затем и к «полезной роли» в области трансплантации. Было показано, что в экспериментальных моделях, как и в организме человека, НК-клетки оказывают благоприятное воздействие и могут быть мощными регуляторами иммунитета. Данные клетки здерживают отторжение аллотрансплантата путем снижения гомеостатической пролиферации CD8⁺ Т-клеток, конкурируя за Ил15 и так же способны ингибировать клональную экспансию антиген-стимулированных Т-клеток в дополнение к снижению уровня дендритных клеток [6].

НКТ-лимфоциты представляют уникальную популяцию клеток, экспрессирующих антигены НК-лимфоцитов (например, CD16) и Т-клеточный рецептор (TCR), и могут относиться к CD4⁺ или CD4⁺CD8⁺ фенотипу [7]. НКТ-лимфоциты распознают гликолипид агалактозилцерамиды (α-GalCer) в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости (CDId) на поверхности опухолевых клеток и затем уничтожают их. Кроме того, НКТ-лимфоциты угнетают активированные (аутореактивные) Т-лимфоциты, что связано с продукцией ими Ил-4. В настоящее время установлена «дефектность» НКТ лимфоцитов у пациентов с некоторыми аутоиммунными расстройствами [8].

Несмотря на активное участие НК-клеток в иммунологическом ответе после трансплантации почки, репертуар периферических НК-клеток реципиентов почки изучен недостаточно подробно. Таким образом, НК-клетки явно влияют на результат трансплантации, и одна из задач заключается в том, чтобы согласовать их роль в формировании толерантности при трансплантации почки [9].

Недавние открытия расширили понимание биологии НК-клеток и подняли важные вопросы о том, как НК-клетки влияют на результаты трансплантации. Эти данные подчеркивают необходимость разработки и тестирования новых стратегий, направленных на модуляцию НК-клеток в качестве адъювантной терапии для предотвращения повреждения трансплантата и облегчения индукции толерантности [10].

Материал и методы

Обследовано 197 пациентов, которым выполнена трансплантация почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Исследование соответствовало критериям Хель-

синской декларации 1975 года, одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол №5 от 02.12.2013). Пациенты сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, виду проводимого диализа до трансплантации и времени ишемии, что представлено в таблице 1.

Из 197 реципиентов с первично удовлетворительной функцией почечного трансплантата (ПФТ) был 101 пациент (51,27%), в группе с первичной дисфункцией (ДФТ) было 82 пациента (42,62%). В третью группу (n=14) вошли пациенты с первичной дисфункцией донорского органа и гистологически подтвержденным отторжением почечного трансплантата (ОПТ) (7,10%). В качестве группы сравнения участвовало 90 практически здоровых пациентов.

Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата использовали методику проточной цитометрии с применением многократного поступательного гейтирования. Иммунологическое обследование пациентов проводилось на 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 90-е сутки после операции.

Методика определения относительно-го и абсолютного количества субпопуляций Т-лимфоцитов

Кровь брали из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА. Определение относительного и абсолютного количества натуральных киллеров (НК) и Т-натуральных киллеров (ТНК) в периферической крови проводилось в рамках исследования показателей стандартной иммунограммы. Применяли комбинацию моноклональных антител, меченных флуорохромами к поверхностным антигенам: CD3 Fcγ, CD45 PerCP, CD19 APC, CD56, CD16 PE (BD, США), согласно инструкции фирмы-производителя. Инкубировали 15 минут в темноте. Для лизиса эритроцитов использовали OptiLyseB. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США). Накапливали не менее 30 000 событий. Гейтирование проводили по клеткам с НК определяли как CD3⁺CD56⁺CD16⁺ клетки. Клетки с иммунофенотипом CD3⁺CD56⁺CD16⁺ определялись как ТНК периферической крови. Абсолютное значение НК и ТНК получали путем математического вычисления.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica

Таблица 1 – Пол и возраст пациентов, вид диализа, время ишемии в сравниваемых группах

Группа	Возраст, лет, М ДИ [-95%; +95%]	Пол, n (%)	Вид диализа, n (%)	Время ишемии, час, М ДИ [-95%; +95%]
Всего (n=197)	45,85 [44,12; 47,58]	жен – 75 (38,07%), муж – 122 (61,93%)	ГД – 157 (79,70%) ПД – 37 (18,78%) ДД – 3 (1,52%)	12,38 [11,77; 13,00]
Группа ПФТ (n=101)	45,46 [42,92; 47,99]	жен – 38 (37,62%) муж – 63 (62,38%)	ГД – 76 (75,25%) ПД – 23 (22,77%) ДД – 2 (1,98%)	11,93 [11,11; 12,75]
Группа ДФТ (n=82)	46,32 [43,67; 48,97]	жен – 28 (34,15%) муж – 54 (65,85%)	ГД – 69 (84,15%) ПД – 12 (14,63%) ДД – 1 (1,22%)	12,58 [11,62; 13,55]
Группа ОПТ (n=14)	45,93 [39,92; 51,94]	жен – 9 (64,29%) муж – 5 (35,71%)	ГД – 12 (85,71%) ПД – 2 (14,29%)	13,85 [10,89; 16,81]
Сравнение показате- лей	p=0,919 Kruskal-Wallis test	p=0,100 Pearson Chi-square	p=0,613 Pearson Chi-square	p=0,245 Kruskal-Wallis test

10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Ме [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test) с оценкой распределения переменных. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

Результаты

В результате исследования получены следующие данные, представленные в таблице 2 и 3.

В 1-е сутки после операции существенной динамики зафиксировано не было (Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{0,1ПФТ/Тотн}=0,170$, $p_{0,1ДФТ/Тотн}=0,071$, $p_{0,1ОПТ/Тотн}=0,214$). Относительное содержание НКТ лимфоцитов на 3-и сутки наблюдения в группе ПФТ значимо снизилось на 42,86%, а группах ДФТ и ОПТ стало выше на 20,00% и 80,00% соответственно (Mann-Whitney U Test $p_{3ПФТ/ДФТ/Тотн}=0,464$, $p_{3ПФТ/ОПТ/Тотн}=0,037$, $p_{3ДФТ/ОПТ/Тотн}=0,111$) (рис. 1).

Схожая картина отношения уровней субпопуляции $CD3^+CD16^+CD56^+$ клеток сохранялась и на 7-е сутки, причем в группе ДФТ отмечено некоторое снижение уровня данных клеток (Mann-Whitney U Test $p_{7ПФТ/ДФТ/Тотн}=0,357$, $p_{7ПФТ/ОПТ/Тотн}=0,044$, $p_{7ДФТ/ОПТ/Тотн}=0,023$).

К 30-м суткам относительное содержание НКТ клеток во всех группах реципиентов ста-

билизировалось и значимо между собой и с группой сравнения не различалось (Mann-Whitney U Test $p_{30ПФТ/ДФТ/Тотн}=0,356$, $p_{30ПФТ/ОПТ/Тотн}=0,679$, $p_{30ДФТ/ОПТ/Тотн}=0,772$, $p_{30ПФТ/ГСабс}=0,151$, $p_{30ДФТ/ГСабс}=0,697$, $p_{30ОПТ/ГСабс}=0,503$).

Сравнив уровень $CD3^+CD16^+CD56^+$ лимфоцитов на 90-е сутки, был зафиксирован достоверный их рост в группе ПФТ, превышающий содержание данных клеток у пациентов групп ДФТ и ОПТ (Mann-Whitney U Test $p_{90ПФТ/ДФТ/Тотн}<0,0001$, $p_{90ПФТ/ОПТ/Тотн}=0,041$, $p_{90ДФТ/ОПТ/Тотн}=0,346$).

Мониторинг абсолютного содержания НКТ клеток выявил, что в 1-е и 3-и сутки после трансплантации их количество во всех группах реципиентов было ниже, чем в ГС (Mann-Whitney U Test $p_{1ПФТ/ГСабс}<0,0001$, $p_{1ДФТ/ГСабс}<0,0001$, $p_{1ОПТ/ГСабс}<0,0001$, $p_{3ПФТ/ГСабс}=0,003$, $p_{3ДФТ/ГСабс}=0,005$, $p_{3ОПТ/ГСабс}=0,012$). К 90-м суткам абсолютное количество $CD3^+CD16^+CD56^+$ лимфоцитов было выше в группе ПФТ, чем в группах ДФТ и ОПТ (Mann-Whitney U Test $p_{90ПФТ/ДФТ/Тотн}=0,001$, $p_{90ПФТ/ОПТ/Тотн}=0,047$, $p_{90ДФТ/ОПТ/Тотн}=0,754$) (табл. 2, рис. 2).

В ранний период после ТП динамика количества $CD3^+CD16^+CD56^+$ натуральных киллеров (НК) характеризовалась снижением количества клеток на 3 сутки после операции, и весь период мониторинга, кроме 1 суток, общее число НК не превышало верхней границы референтных значений (табл. 3).

В первые сутки наблюдения значимой разницы между группами и группой сравнения по уровню $CD3^+CD16^+CD56^+$ лимфоцитов выявлено не было (Mann-Whitney U Test $p_{1ПФТ/ГСабс}=0,297$, $p_{1ДФТ/ГСабс}=0,142$, $p_{1ОПТ/ГСабс}=0,935$, $p_{1ПФТ/ДФТ/Тотн}=0,609$,

Таблица 2 – Показатели $CD3^+CD16^+CD56^+$ лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

ГС		4,20 [2,70;7,30] %		
		0,08 [0,05;0,18] $10^9/л$		
Сут.	Ед. изм.	Группы		
		ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	7,00* 5,40;9,40	6,70* 3,90;12,60	6,60* 5,40;16,50
	$10^9/л$	0,11 0,07;0,21	0,10 0,06;0,25	0,10 0,09;0,17
1	%	7,30* 3,40;9,70	5,50 2,70;8,70	5,10 3,30;7,30
	$10^9/л$	0,01* 0,00;0,02	0,01*§ 0,00;0,01	0,00*# 0,00;0,01
3	%	4,60§ 3,20;8,40	6,20 3,00;9,20	9,55* 5,30;12,50
	$10^9/л$	0,06* 0,03;0,09	0,06* 0,02;0,10	0,03* 0,01;0,17
7	%	5,90 4,00;8,40	5,90§ 3,20;8,70	9,60*^ 4,80;20,50
	$10^9/л$	0,10 0,06;0,14	0,07 0,04;0,17	0,09 0,04;0,15
30	%	5,70 3,50;10,50	5,00 2,90;6,40	5,70 3,70;8,90
	$10^9/л$	0,12^ 0,04;0,17	0,08# 0,05;0,13	0,04*# 0,02;0,11
90	%	8,60*^ 5,25;12,10	4,50# 3,10;5,60	4,90# 3,50;7,05
	$10^9/л$	0,20*^ 0,08;0,24	0,10# 0,08;0,14	0,10# 0,09;0,12

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно показателей ГС; # – $p < 0,05$ относительно показателей группы ПФТ; ^ – $p < 0,05$ относительно показателей группы ДФТ; § – $p < 0,05$ относительно показателей группы ОПТ.

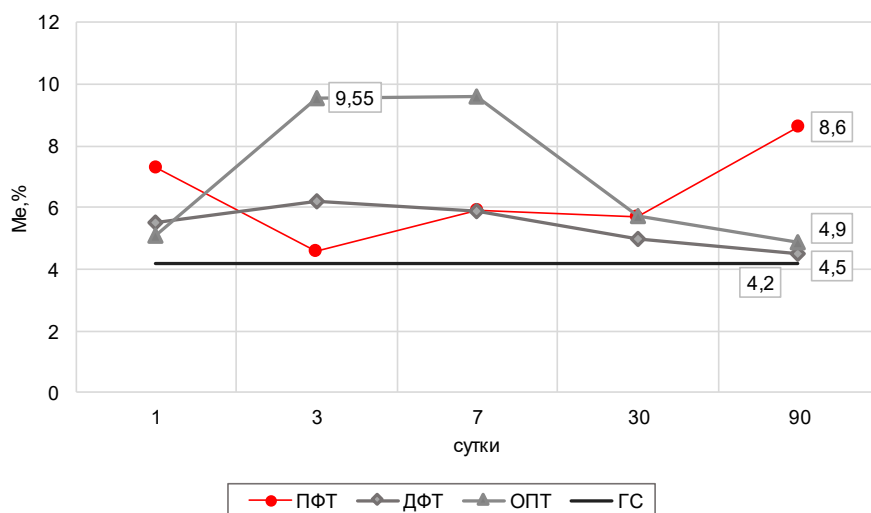


Рисунок 1 – Динамика относительного количества $CD3^+CD16^+CD56^+$ лимфоцитов.

$p_{ПФТ/ОПТ_{\text{итог}}} = 0,623$, $p_{ДФТ/ОПТ_{\text{итог}}} = 0,544$).

У пациентов из группы ПФТ на 3-и сутки

после операции было выявлено существенное снижение НК на 68,75%, в группе ДФТ снижение

Таблица 3 – Показатели CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

ГС		14,40 [11,00; 17,80]% 0,33 [0,21; 0,40] 10 ⁹ /л		
Сут.	Ед. изм.	Группы		
		ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	15,60 [§] 10,6;24,40	11,90 8,20;18,90	9,70 [#] 5,90;11,20
	10 ⁹ /л	0,30 [§] 0,16;0,42	0,25 0,10;0,39	0,13 [#] 0,09;0,24
1	%	16,10 9,00;26,00	17,60 11,10;22,70	14,55 6,60;22,70
	10 ⁹ /л	0,12 [*] 0,06;0,21	0,13 [*] 0,09;0,20	0,12 [*] 0,03;0,20
3	%	5,40 ^{*§^} 3,80;12,70	13,15 [#] 11,20;17,80	14,45 [#] 10,00;18,90
	10 ⁹ /л	0,06 ^{*^} 0,03;0,14	0,13 ^{*#§} 0,06;0,20	0,05 ^{*^} 0,02;0,13
7	%	8,10 ^{*§} 6,00;10,40	9,00 [*] 5,20;11,50	10,55 ^{*#} 9,30;12,90
	10 ⁹ /л	0,13 [*] 0,09;0,22	0,12 [*] 0,07;0,19	0,10 [*] 0,08;0,14
30	%	9,90 [*] 5,30;13,70	10,70 5,10;21,60	7,55 [*] 3,20;19,15
	10 ⁹ /л	0,15 [*] 0,09;0,17	0,14 [*] 0,07;0,24	0,08 [*] 0,04;0,18
90	%	9,20 ^{*§} 5,00;13,50	8,20 ^{*§} 5,90;15,60	5,25 ^{*#} 2,60;6,70
	10 ⁹ /л	0,17 ^{*§} 0,12;0,28	0,19 ^{*§} 0,10;0,35	0,09 ^{*#^} 0,02;0,10

Примечания: * – p<0,05 относительно показателей ГС; # – p<0,05 относительно показателей группы ПФТ; ^ – p<0,05 относительно показателей группы ДФТ; § – p<0,05 относительно показателей группы ОПТ.

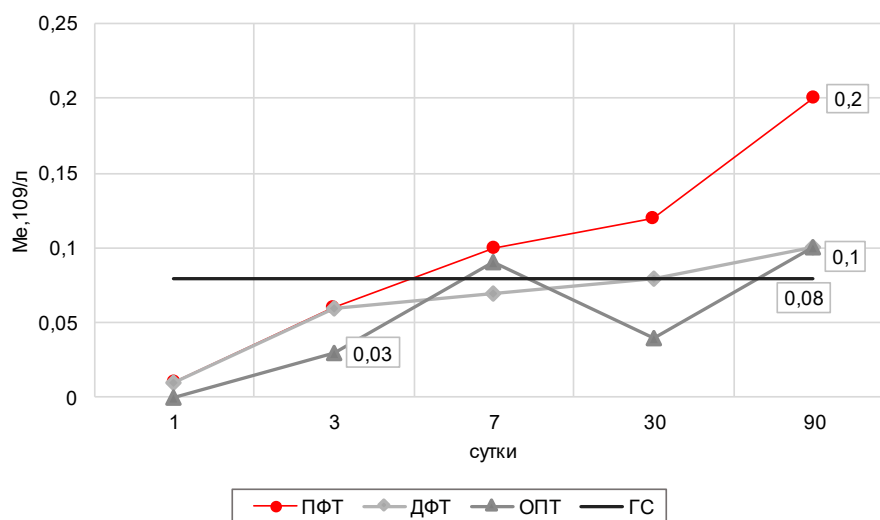


Рисунок 2 – Динамика абсолютного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов.

было менее выраженным – на 23,53%, а в группе ОПТ значимой динамики выявлено не было

(Wilcoxon Matched Pairs Test $p_{1,3ПФТ\text{Тотн}}=0,0001$, $p_{1,3ДФТ}=0,065$, $p_{1,3ОПТ\text{Тотн}}=0,144$, Mann-Whitney U

Test $p_{3\text{ПФТ/ДФТ}_{\text{Тотн}}} < 0,0001$, $p_{3\text{ПФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,047$, $p_{3\text{ДФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,954$ (рис. 3).

На 7-е посттрансплантационные сутки снижение $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ лимфоцитов относительно ГС было зафиксировано во всех группах реципиентов, причем в группе ПФТ уровень данной субпопуляции был достоверно ниже, чем в группе ДФТ (Mann-Whitney U Test $p_{7\text{ПФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{7\text{ДФТ/ГС}} < 0,0001$, $p_{7\text{ОПТ/ГС}} = 0,048$, $p_{7\text{ПФТ/ДФТ}_{\text{Тотн}}} = 0,894$, $p_{7\text{ПФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,040$, $p_{7\text{ДФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,115$).

При проведении сравнительного анализа на 90-е сутки выявлены достоверные различия между группой сравнения и группами реципиентов почечного трансплантата (Mann-Whitney U Test $p_{90\text{ПФТ/ГС}} = 0,001$, $p_{90\text{ДФТ/ГС}} = 0,008$, $p_{90\text{ОПТ/ГС}} < 0,0001$). Также выявлены значимые различия между группами ПФТ и ДФТ с группой ОПТ (Mann-Whitney

U Test $p_{90\text{ПФТ/ДФТ}_{\text{Тотн}}} = 0,870$, $p_{90\text{ПФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,023$, $p_{90\text{ДФТ/ОПТ}_{\text{Тотн}}} = 0,046$).

Уровень абсолютного содержания $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ лимфоцитов в группах ПФТ, ДФТ и ОПТ был ниже, чем в группе сравнения весь ранний посттрансплантационный период (Mann-Whitney U Test $p_{1\text{ПФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{1\text{ДФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{1\text{ОПТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{3\text{ПФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{3\text{ДФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{3\text{ОПТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{7\text{ПФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{7\text{ДФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{7\text{ОПТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{30\text{ПФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{30\text{ДФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{30\text{ОПТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$). На 90-е сутки наблюдения в группе ПФТ и ДФТ уровень НК был значимо ниже чем в группе ПФТ и ГС (Mann-Whitney U Test $p_{90\text{ПФТ/ДФТ}_{\text{абс}}} = 0,334$, $p_{90\text{ПФТ/ОПТ}_{\text{абс}}} = 0,003$, $p_{90\text{ДФТ/ОПТ}_{\text{абс}}} = 0,012$, $p_{90\text{ПФТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$, $p_{90\text{ДФТ/ГС}_{\text{абс}}} = 0,008$, $p_{90\text{ОПТ/ГС}_{\text{абс}}} < 0,0001$) (рис. 4).

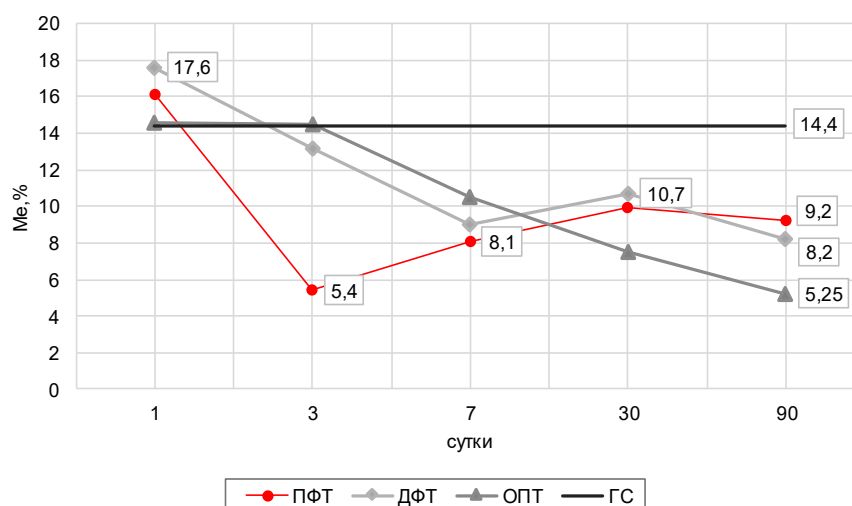


Рисунок 3 – Динамика относительного количества $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ лимфоцитов.

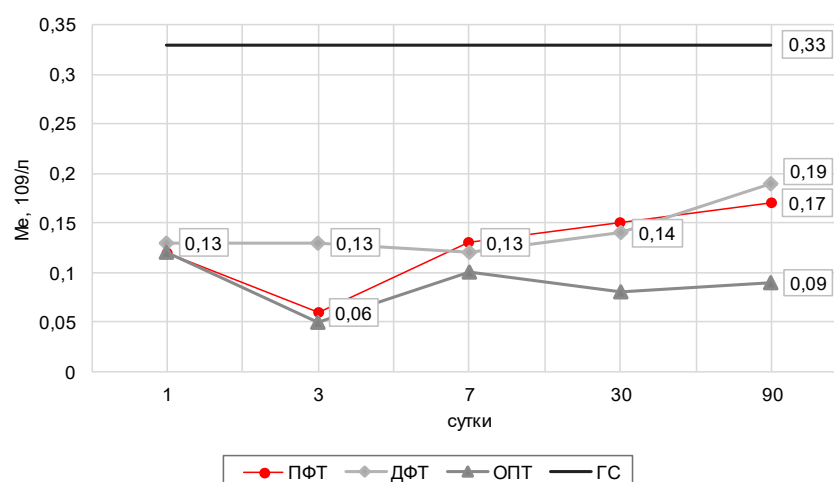


Рисунок 4 – Динамика абсолютного количества $\text{CD3}^+\text{CD16}^+\text{CD56}^+$ лимфоцитов.

Обсуждение

В исследовании Sago P. с соавт. сообщается, что у толерантных реципиентов почечного трансплантата наблюдается увеличение уровня В- и NK-лимфоцитов, снижение активированных CD4⁺ Т-клеток, отсутствие донорспецифических антител, донорспецифическая гипореактивность CD4⁺ Т-клеток и высокое соотношение FoxP3 к экспрессии гена Альфа-1,2-маннозидазы [11]. Некоторые исследователи описали связь иммунологической толерантности после трансплантации печени преимущественно с NK-клетками и $\gamma\delta$ -Т-клетками в крови и генами, ассоциированными с гомеостазом железа в трансплантате. Так, толерантные реципиенты демонстрировали повышенное содержание NK-клеток на фоне снижения уровня $\gamma\delta$ Т-клеток [12].

Другие экспериментальные сообщения указывали на то, что NK-клетки сдерживают отторжение аллотрансплантата за счет снижения регуляции гомеостатической пролиферации CD8⁺ Т-клеток [13]. Представления о роли NK-клеток в трансплантологии были дополнены открытием Yu G. И соавт., что NK-клетки необходимы для индукции толерантности, а их истощение (но не NKT-клеток) препятствовало развитию иммунологической толерантности к островковым и кожным аллотрансплантатам [14]. В исследованиях Deniz G. и соавт., показывают, что NK-клетки могут ингибировать или модулировать местные иммунные реакции посредством синтеза Ил-10 [15]. Однако точные механизмы, контролирующие повреждение трансплантата, опосредованное NK-клетками, в сравнении с индукцией иммунологической толерантности, расшифрованы в полной мере не были. Более глубокое понимание этих вопросов может иметь существенное значение при разработке методов лечения, направленных на продление выживаемости трансплантата. Тот факт, что NK-клетки могут одновременно выполнять как про-, так и противовоспалительные действия, представляет собой серьезную проблему в определении точной роли NK-клеток в индукции отторжения трансплантата и иммунологической толерантности [10]. Так, по нашим данным в группе ПФТ наблюдалось значимое преобладание с 3-х суток до 3-х месяцев абсолютного уровня NK по сравнению с показателями только группы ОПТ. Относительный уровень NK был значимо выше в группе ПФТ по сравнению с группой ОПТ начиная с 30-х суток. Кроме

того, корреляционный анализ не выявил связь относительного и абсолютного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов с уровнем креатинина на протяжении всего исследования.

Что касается натуральных супрессоров (NKT), которые являются неспецифическими блокаторами Т-лимфоцитов и дендритных клеток, нами выявлен значимый рост абсолютного и относительного уровня данных клеток, четко ассоциированный с удовлетворительной функцией почечного трансплантата. Отмечен значимый рост абсолютного и относительного показателя NKT клеток с 30-х суток посттрансплантационного периода в группе реципиентов с ПФТ по сравнению с уровнем групп ДФТ и ОПТ. Следует отметить, что корреляционный анализ выявил отрицательные связи абсолютного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов с уровнем креатинина на 30-е и 90-е сутки и относительного количества данных лимфоцитов с уровнем креатинина на 90-е сутки (Spearman Rank Order Correlations $r_{30\text{CD}3+\text{CD}16+\text{CD}56+\text{абс}/30\text{креатинин}} = -0,347, p=0,000264, r_{90\text{CD}3+\text{CD}16+\text{CD}56+\text{абс}/90\text{креатинин}} = -0,295, p=0,001095, r_{90\text{CD}3+\text{CD}16+\text{CD}56+\text{отн}/90\text{креатинин}} = -0,398, p=0,000003$).

Заключение

1. В группе реципиентов с первично функционирующим почечным трансплантатом выявлен рост абсолютного и относительного уровня CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов (NKT) с 30-х суток посттрансплантационного периода.

2. Определена отрицательная связь абсолютного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов с уровнем креатинина на 30-е и 90-е сутки и относительного количества данных лимфоцитов с уровнем креатинина на 90-е сутки.

3. Не обнаружена связь относительного и абсолютного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов (NK) с уровнем креатинина на протяжении всего исследования.

4. Результаты исследования могут быть использованы для иммунологического мониторинга в раннем посттрансплантационном периоде.

Литература

1. The CD6 scavenger receptor is differentially expressed on a CD56 natural killer cell subpopulation and contributes to natural killer-derived cytokine and chemokine secretion / M. Braun [et al.] // J. Innate Immun. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 420–434.
2. CD94 surface density identifies a functional intermediary

between the CD56bright and CD56dim human NK-cell subsets / J. Yu [et al.] // Blood. – 2010 Jan. – Vol. 115, N 2. – P. 274–281.

3. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs / C. Neudoerfl [et al.] // Front Immunol. – 2013 Feb. – Vol. 4. – P. 46.
4. Rajalingam, R. The impact of HLA class I-specific killer cell immunoglobulinlike receptors on antibody-dependent natural killer cell-mediated cytotoxicity and organ allograft rejection / R. Rajalingam // Front Immunol. – 2016 Dec. – Vol. 7. – P. 585.
5. Hadad, U. NK cells after transplantation: friend or foe / U. Hadad, O. Martinez, S. M. Krams // Immunol. Res. – 2014 May. – Vol. 58, N 2/3. – P. 259–267.
6. Natural killer cells recruited into lymph nodes inhibit alloreactive T-cell activation through perforin-mediated killing of donor allogeneic dendritic cells / S. Laffont [et al.] // Blood. – 2008 Aug. – Vol. 112, N 3. – P. 661–671.
7. Godfrey, D. I. Going both ways: Immune regulation via CD Id-dependent NKT cells / D. I. Godfrey, M. Kronenberg // J. Clin. Invest. – 2004 Nov. – Vol. 114, N 10. – P. 1379–1388.
8. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis / P. T. Lee [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002 Sep.

– Vol. 110, N 6. – P. 793–800.

9. Broad impairment of natural killer cells from operationally tolerant kidney transplanted patients / E. Dugast [et al.] // Front Immunol. – 2017 Dec. – Vol. 8. – P. 1721.
10. Bromberg, J. S. Evolving paradigms that determine the fate of an allograft / J. S. Bromberg, P. S. Heeger, X. C. Li // Am. J. Transplant. – 2010 May. – Vol. 10, N 5. – P. 1143–1148.
11. Development of a crossplatform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans / P. Sagoo [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010 Jun. – Vol. 120, N 6. – P. 1848–1861.
12. Newell, K. A. Tolerance signatures in transplant recipients / K. A. Newell, L. A. Turka // Curr. Opin Organ. Transplant. – 2015 Aug. – Vol. 20, N 4. – P. 400–405.
13. Association of peripheral NK cell counts with Helios+ IFN- γ - Tregs in patients with good long-term renal allograft function / K. Trojan [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2017 Jun. – Vol. 188, N 3. – P. 467–479.
14. NK cells promote transplant tolerance by killing donor antigen-presenting cells / G. Yu [et al.] // J. Exp. Med. – 2006 Aug. – Vol. 203, N 8. – P. 1851–1858.
15. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses / G. Deniz [et al.] // J. Immunol. – 2008 Jan. – Vol. 180, N 2. – P. 850–857.

Поступила 28.09.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Braun M, Müller B, ter Meer D, Raffegerst S, Simm B, Wilde S, et al. The CD6 scavenger receptor is differentially expressed on a CD56 natural killer cell subpopulation and contributes to natural killer-derived cytokine and chemokine secretion. J Innate Immun. 2011;3(4):420–34. doi: 10.1159/000322720
2. Yu J, Mao HC, Wei M, Hughes T, Zhang J, Park I, et al. CD94 surface density identifies a functional intermediary between the CD56bright and CD56dim human NK-cell subsets. Blood. 2010 Jan;115(2):274–81. doi: 10.1182/blood-2009-04-215491
3. Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C, Daemen K, Stevanovic-Meyer M, Keil J, et al. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. Front Immunol. 2013 Feb;4:46. doi: 10.3389/fimmu.2013.00046
4. Rajalingam R. The impact of HLA class I-specific killer cell immunoglobulinlike receptors on antibody-dependent natural killer cell-mediated cytotoxicity and organ allograft rejection. Front Immunol. 2016 Dec;7:585. doi: 10.3389/fimmu.2016.00585
5. Hadad U, Martinez O, Krams SM. NK cells after transplantation: friend or foe. Immunol Res. 2014 May;58(2-3):259–67. doi: 10.1007/s12026-014-8493-4
6. Laffont S, Cyril S, Ortaldo J, Coudert JD, Guéry J-C. Natural killer cells recruited into lymph nodes inhibit alloreactive T-cell activation through perforin-mediated killing of donor allogeneic dendritic cells. Blood. 2008 Aug;112(3):661–71. doi: 10.1182/blood-2007-10-120089
7. Godfrey DI, Kronenberg M. Going both ways: Immune regulation via CD Id-dependent NKT cells. J Clin Invest. 2004 Nov;114(10):1379–88. doi: 10.1172/JCI23594
8. Lee PT, Putnam A, Benlagha K, Teyton L, Gottlieb PA,

Bendelac A. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis. J Clin Invest. 2002 Sep;110(6):793–800. doi: 10.1172/JCI15832

9. Dugast E, David G, Oger R, Danger R, Judor J-P, Gagne K, et al. Broad impairment of natural killer cells from operationally tolerant kidney transplanted patients. Front Immunol. 2017 Dec;8:1721. doi: 10.3389/fimmu.2017.01721
10. Bromberg JS, Heeger PS, Li XC. Evolving paradigms that determine the fate of an allograft. Am J Transplant. 2010 May;10(5):1143–8. doi: /10.1111/j.1600-6143.2010.03033.x
11. Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B, Tomiuk S, Stephens DA, Miqueu P, et al. Development of a crossplatform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1848–61. doi: 10.1172/JCI39922
12. Newell KA, Turka LA. Tolerance signatures in transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant. 2015 Aug;20(4):400–5. doi: 10.1097/MOT.0000000000000207
13. Trojan K, Zhu L, Aly M, Weimer R, Bulut N, Morath C, et al. Association of peripheral NK cell counts with Helios+ IFN- γ - Tregs in patients with good long-term renal allograft function. Clin Exp Immunol. 2017 Jun;188(3):467–479. doi: 10.1111/cei.12945
14. Yu G, Xu X, Vu MD, Kilpatrick ED, Li XC. NK cells promote transplant tolerance by killing donor antigen-presenting cells. J Exp Med. 2006 Aug;203(8):1851–8. doi: 10.1084/jem.20060603
15. Deniz G, Erten G, Can Küçüksezer U, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. J Immunol. 2008 Jan;180(2):850–7. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.850

Submitted 28.09.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Зыблева С.В. – к.м.н., ученый секретарь, врач-иммунолог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Зыблев С.Л. – к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Information about authors:

Zybleva S.V. – Candidate of Medical Sciences, academic secretary, immunologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Zyblev S.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, surgeon of the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery), Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ильича, 290, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, научный отдел. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Зыблева Светлана Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Iliche str., Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Scientific Department. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Svetlana V. Zybleva.

ОНЛАЙН-ЛЕКЦИЯ ДОЦЕНТА КАФЕДРЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ РЯЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Н.В. МАКСИМОВОЙ

28 октября 2020 г. в рамках XX международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» состоялась онлайн-лекция кандидата медицинских наук, доцента кафедры хирургической стоматологии Рязанского государственного медицинского университета Натальи Владимировны Максимовой, посвященная консервативным методам воздействия на микробную биопленку в периодонтологии.

В мероприятии приняли участие студенты, молодые ученые, ординаторы, сотрудники стоматологического факультета Витебского государственного медицинского университета. В течение лекции Наталья Владимировна осветила основные теоретические аспекты биопленкоассоциированных заболеваний полости рта, а также ознакомила слушателей с современными медикаментозными и аппаратными методами, которые могут быть использованы в лечении заболеваний периодонта.

В ходе лекции каждый слушатель имел возможность задать интересующий вопрос, принять участие в дискуссии. Благодаря современным техническим средствам обучения стоматологический факультет поддерживает и развивает сотрудничество с коллегами других ВУЗов.

ЦЕНТР ПЕРЕДОВОГО ОПЫТА ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ АЛЛЕРГИИ (WAO CENTERS OF EXCELLENCE (WCOE)) ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ»

На базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета открыт Центр передового опыта Всемирной организации аллергии (WAO Centers of Excellence (WCOE)) по специальности «клиническая иммунология, аллергология»!

Комитет Всемирной организации аллергии (WAO), членом которой является Белорусская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, с учетом имеющейся иммунологической школы под руководством профессора, д.м.н. Д.К. Новикова, а также высокого уровня подготовки кадров, наличия клинической и научно-исследовательской базы, избрал Витебский государственный медицинский университет как Центр передового опыта Всемирной организации аллергии (WAO Centers of Excellence (WCOE)) по специальности «клиническая иммунология, аллергология»!

Целью центра передового опыта WAO является активизация и ускорение междисциплинарного научного и клинического сотрудничества, развитие инноваций, образования и защиты прав и интересов в области аллергии, астмы и клинической иммунологии во всем мире.

ПОБЕДА В КОНКУРСЕ МОЛОДЁЖНЫХ ПРОЕКТОВ

27-28 ноября в Могилёве в рамках молодёжного форума «Далучайся-2020» состоялся конкурс молодёжных проектов «Yes, you!», в котором студенты 3 курса лечебного факультета Вячеслав Афанасьев и Илья Завадский стали победителями. Ребята создали Android-приложение «Общая гигиена» для инклюзивного образования, помогающее людям с нарушением зрения получать информацию для профессионального обучения. Отличный пример разностороннего развития наших студентов-медиков!

АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ ЛИТВЯКОВ
(08.04.1950 г. – 01.12.2020 г.)



После тяжёлой и продолжительной болезни на 71-м году ушёл из жизни заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии с курсом ФПК и ПК, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Литвяков.

Александр Михайлович родился 8 апреля 1950 г. в Витебске. После окончания средней школы №3 поступил на лечебный факультет Витебского государственного медицинского института, где прекрасно учился и был лидером в студенческой среде. Его способности, любознательность и пылливый ум проявились уже в первые годы учебы. Ещё будучи студентом, он выбрал свое направление в медицине и проявил склонность к научной работе: с первого курса активно участвовал в работе студенческого научного кружка, а со второго курса был избран членом совета СНО ВГМИ. Во время учёбы Александр Литвяков разработал и изготовил оригинальную модель реографа, с помощью которого выполнено исследование бета-адренергических рецепторов печени при хронических гепатитах и циррозах печени и ряд других исследований на кафедре госпитальной терапии. Студенческие научные работы Литвякова дважды награждались медалями «За лучшую научную студенческую работу СССР», а в 1974 году он был награжден золотой медалью ВДНХ СССР.

Инициативный и очень деятельный, по окончании учебы в институте Александр Литвяков поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, на которой в дальнейшем прошел путь от старшего лаборанта до профессора и заведующего кафедрой (с 1997 года). Обучаясь в аспирантуре, защитил кандидатскую диссертацию в 1979 году, и в этом же году Литвяковым была создана первая в БССР научно-исследовательская лаборатория ультразвуковой диагностики, которая стала школой подготовки специалистов ультразвуковой диагностики для БССР и других республик СССР. Александр Михайлович в то же время активно занимался клинической работой и внедрением в практическое здравоохранение инновационных технологий обследования пациентов. Так, в 1980 году им была разработана и внедрена в практическое здравоохранение первая служба ультразвуковой диагностики многопрофильной больницы и совместно с коллегами был создан первый в мире программный комплекс автоматизированного рабочего места специалиста ультразвуковой диагностики, обеспечивающего в интерактивном режиме автоматический синтез текста (АРМ). Это была первая в республике практическая служба ультразвуковой диагностики, на базе которой в 1986 году был проведен первый в

СССР республиканский семинар по ультразвуковой диагностике.

В 1991 году А.М. Литвяковым была защищена докторская диссертация в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, а в 1994 году ему было присвоено ученое звание профессора. С 1997 года А.М. Литвяков являлся заведующим кафедрой внутренних болезней ВГМУ (в настоящее время кафедра госпитальной терапии и эндокринологии с курсом ФПК и ПК).

Александр Михайлович, талантливый педагог и блестящий лектор, неоднократно удостоивался звания «Лучший лектор года». Он имел очень высокий авторитет в студенческой среде. Его лекции отличались как академичностью, так и новаторскими идеями, четкой последовательностью, глубиной, доходчивостью и иллюстративностью изложения материала. Опытный педагог, Литвяков подготовил целый ряд учебно-методических пособий для студентов и преподавателей, учебников по внутренним болезням, профессиональным болезням, ультразвуковой диагностике внутренних органов; создал оригинальные схемы, таблицы, слайды для чтения лекций и проведения практических занятий. Профессор Литвяков много внимания уделял совершенствованию практических навыков, научно-исследовательской работе студентов, аспирантов, ординаторов. Александр Михайлович – врач высшей квалификационной категории. Наряду с большой учебно-методической и организационной деятельностью он проводил активную клиническую работу на базе Витебской областной клинической больницы с использованием современных инновационных технологий лечения заболеваний ревматологического и кардиологического профиля, внедряя современные подходы к диагностике и лечению. Активно участвовал в проведении клинических конференций и утренних врачебных планерок. Им было опубликовано более 200 научных работ, подготовлено 2 доктора медицинских наук и 5 кандидатов медицинских наук. А.М. Литвяков совместно со своими учениками внедрил в практическое здравоохранение Витебской области и республики разработанные ими инструкции на методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, рационализаторские предложения.

Профессор Литвяков неоднократно награждался почетными грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Управления по здравоохранению Витебского облисполкома и горисполкома, администрации Октябрьского района, администрации ВГМУ, почетными медалями. Александр Михайлович был награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Кипучая энергия, присущая профессору Литвякову А.М., вдохновляла и тех, кто работал рядом, и тех, кому доводилось общаться с ним по разным вопросам. Он щедро отдавал себя людям, всегда был готов дать совет, поддержать и помочь. Качества прекрасного клинициста и педагога, трудолюбие, высокая эрудиция, принципиальность в решении многих вопросов, бескомпромиссность принесли ему заслуженный авторитет и уважение студентов, коллег, пациентов. Многие говорили о его даре опережать время, умении предвидеть и идти в авангарде научной мысли. Александр Михайлович стремился передать молодежи, коллегам не только клинический, но и жизненный опыт.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Александра Михайловича и выражает свои соболезнования родным и близким покойного.

*Ректорат, кафедра госпитальной терапии и эндокринологии с курсом ФПК и ПК,
коллектив сотрудников и студентов университета, Совет ветеранов ВГМУ*

НИКОЛАЙ ГРИГОРЬЕВИЧ ХАРКЕВИЧ
(02.01.1933 г.– 01.12.2020 г.)



1 декабря 2020 года после тяжелой болезни ушел из жизни профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, доктор медицинских наук Николай Григорьевич Харкевич.

Николай Григорьевич родился 2 января 1933 года в деревне Язвинки Лунинецкого района Брестской области. Окончив семь классов, он поступил в 1951 году в Пинскую фельдшерско-акушерскую школу. В 1952 году призывался в армию, где окончил вечернюю среднюю школу. Демобилизовавшись, поступил в 1957 году в Витебский государственный медицинский институт (ВГМИ), который окончил с отличием в 1963 году. В течение последующих двух лет работал главным врачом Рудаковской участковой больницы Витебского района. Однако стремление к научной работе и повышению своего профессионализма привело Н.Г. Харкевича в 1965 году в аспирантуру на кафедру факультетской хирургии ВГМИ. К концу аспирантуры досрочно была выполнена и успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Функциональное состояние коры надпочечников при сотрясении головного мозга».

Дальнейшая трудовая деятельность Н.Г. Харкевича была связана с Витебским государственным медицинским институтом, а в последующем университетом, где он после окончания аспирантуры с 1968 года работал ассистентом, с 1976 года – доцентом, а затем профессором кафедры факультетской хирургии. В 1983 году Николай Григорьевич успешно защитил докторскую диссертацию на заседании специализированного Совета при НИИ им. академика Н.Н. Бурденко на тему «Клинико-патогенетические особенности закрытой черепно-мозговой травмы в аспекте стресса». В мае 1986 года ему было присвоено ученое звание профессора.

В 1989 году Н.Г. Харкевич был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей ВГМИ, а в 1992 году – заведующим кафедрой госпитальной хирургии №2. С 2003 года работал в должности профессора кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии.

За время работы в университете зарекомендовал себя как талантливый ученый, опытный педагог и высококвалифицированный хирург, воспитатель кадров, умеющий руководить коллективом. Под его руководством успешно выполнялись студенческие работы и кандидатские диссертации. Он автор 162

научных работ, 2 изобретений, свыше 10 рационализаторских предложений, более 20 методических рекомендаций по различным педагогическим и лечебным вопросам, внедренным в практику здравоохранения. Полученные новые теоретические данные и технологии внедрял в учебный процесс и практическое здравоохранение.

Н.Г. Харкевич более 10 лет руководил производственной врачебной практикой студентов, разработал и издал методические рекомендации по производственной практике для студентов и заведующих хирургическими отделениями. Николай Григорьевич Харкевич – хирург высшей квалификационной категории.

Профессор Н.Г. Харкевич всегда принимал активное участие в общественной жизни университета, в работе областного общества хирургов, являлся заместителем председателя Витебского областного общества хирургов, членом экспертного Совета ВАК Республики Беларусь, членом Республиканской учебно-методической комиссии по хирургическим дисциплинам, членом аттестационной подкомиссии по хирургии при Витебском государственном медицинском университете, членом редакционного Совета журнала «Новости хирургии», членом диссертационного Совета Смоленской государственной медицинской академии.

За успешную работу был награжден знаком «Отличник здравоохранения», знаком «За активную работу» Всесоюзного общества «Знание», грамотами Витебского горисполкома, горкома КПБ и ректората ВГМУ. В 1997 году был награжден памятной медалью «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Харкевича Николая Григорьевича и выражает свои соболезнования его родным и близким.

В памяти коллег Николай Григорьевич останется как человек высокого профессионализма, огромного трудолюбия, который всегда чутко и доброжелательно относился к коллегам, партнерам и студентам.

*Ректорат, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии,
сотрудники и студенты ВГМУ, Совет ветеранов*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставленные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 11.12.2020 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,16.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
