

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

2019

Tom 4

Nº 2

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 4

N2

2019

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., д.м.н., профессор РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.б.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Салаяев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Учредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59 А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2015 г. – 0,280.

Подписной индекс 24347.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: *Acta Biomedica Scientifica*

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 4

N2

2019

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yurieva T.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Sutura L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: SC FHHRP. 16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journallirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2015 – 0,280.

Subscription index 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ

Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия. *Шпаков А.О., Деркач К.В.* 7

BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

Gonadoliberin – Synthesis, Secretion, Molecular Mechanisms and Targets of Action. *Shpakov A.O., Derkach K.V.*

БИОХИМИЯ

Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре. *Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н.* 16

BIOCHEMISTRY

Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester. *Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N.*

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Енисеева Е.С.* 23

INTERNAL DISEASES

Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review). *Eniseeva E.S.*

Клинический случай идиопатической интерстициальной пневмонии: экспертные подходы. *Каретникова В.М., Петрунько И.Л.* 29

Clinical Case of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Expert Approaches. *Karetnikova V.M., Petrunko I.L.*

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям. *Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е.* 33

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies. *Khokhlov L.K., Lukyanov N.E.*

ГИГИЕНА

Оценка медико-экологического компонента качества жизни по уровню риска заболеваемости массовыми неинфекционными заболеваниями. *Прусакова А.В., Прусаков В.М.* 44

HYGIENE

Estimation of the Medico-Ecological Component of Life Quality at the Level of Risk of Morbidity with Mass Non-Infectious Diseases. *Prusakova A.V., Prusakov V.M.*

КАРДИОЛОГИЯ

Оценка валидности индекса психокардиологической коморбидности в практике врача-кардиолога. *Дорофейкова М.В., Задворьев С.Ф., Петрова Н.Н., Яковлев А.А.* 52

CARDIOLOGY

Assessment of the Validity of the Psycho-Cardiological Comorbidity Index in the Practice of a Cardiologist. *Dorofeykova M.V., Zadvorev S.F., Petrova N.N., Yakovlev A.A.*

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – проблема современной фтизиатрии. *Зоркальцева Е.Ю., Воробьева О.А., Савилов Е.Д., Огарков О.Б.* 55

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Multi-Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis – the Problem of Modern Phthisiology. *Zorkaltseva E.Yu., Vorobyeva O.A., Savilov E.D., Ogarkov O.B.*

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Боли в спине у беременных женщин: причины возникновения, особенности патогенеза и биомеханики. *Федоров Д.В., Киргизова О.Ю.* 60

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Back Pain in Pregnant Women: Its Origins, Peculiarities of Pathogenesis and Biomechanics. *Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu.*

ОНКОЛОГИЯ

Роль интраплевральных лимфотропных блокад в частоте развития респираторных осложнений после хирургического лечения рака лёгкого. *Дамбаев Г.Ц., Шефер Н.А., Соколов Е.Г.* 65

ONCOLOGY

The Role of Intrapleural Lymphotropic Blockades in the Incidence of Respiratory Complications after Surgical Treatment of Lung Cancer. *Dambayev G.Ts., Shefer N.A., Sokolovich E.G.*

Актуальные проблемы в терминологии и классификации наследственных заболеваний при опухолях органов эндокринной системы. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К., Воробьев В.А.

70

ПЕДИАТРИЯ

Катамнестическое наблюдение ребёнка с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью. Павлова Т.Б., Шинкарёва В.М.

76

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии. Часть II. Биохимическая. Беккер Р.А., Быков Ю.В.

80

Терапия шизоаффективного расстройства и параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения. Иванова Л.А., Ворсина О.П., Елисеева Т.А., Фролова К.А., Сапожникова Е.В.

101

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Изучение нейропротективного действия экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) in vitro. Жалсрай А., Санжиева Л.Ц.

106

ХИРУРГИЯ

Микрохирургическое лечение эпидермоидов. Клинический случай и обзор литературы. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., Антипина С.Л., Бадагуев Д.И.

114

Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза. Лубянский В.Г., Сероштанов В.В.

122

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Видовое и генетическое разнообразие представителей семейства *Anaplasmataceae*, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Рар В.А., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В.

127

Сравнительная оценка активности белков апоптоза при воздействии на головной мозг металлосодержащих полимерных нанокомпозитов. Новиков М.А., Титов Е.А.

136

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Гигантская неорганный забрюшинная опухоль в сочетании с кистой придатков матки. Богомолов Н.И., Гончаров А.Г., Томских Н.Н., Гончарова Ю.Ю.

140

Редкие формы кишечной непроходимости у детей. Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Страшинский А.С., Ли И.Б., Сапукхин Э.В.

144

Инородное тело правого главного бронха с перфорацией трахеи (случай из практики). Стальмахович В.Н., Сапукхин Э.В., Дмитриенко А.П., Дюков А.А.

148

Комбинированная продлённая высокая спинальная анестезия и эндотрахеальный наркоз: клинический случай. Якушевский А.Б., Плеханов А.Н., Аюшеев А.Б.

152

Current Issues in Terminology and Classification of Hereditary Disorders at Endocrine Cancer. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K., Vorobev V.A.

PEDIATRICS

Follow-up Study of a Child with Severe Combined Immune Deficiency. Pavlova T.B., Shinkareva V.M.

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology. Part II. Biochemical Mechanisms of Its Action. Bekker R.A., Bykov Yu.V.

Therapy of Schizoaffective Disorder and Paranoid Schizophrenia with Episodic Course. Ivanova L.A., Vorsina O.P., Eliseeva T.A., Frolova K.A., Sapozhnikova E.V.

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

The Study of the Neuroprotective Effect of the Extract from *Chelidonium Majus* L. in Vitro. Zhalsrai A., Sanzhieva L.Ts.

SURGERY

Microsurgical Treatment of Epidermoids. Case Report and Literature Review. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Belykh E.G., Antipina S.L., Badagiev D.I.

The Results of Duodenum-Preserving Resections of the Pancreas in Chronic Pancreatitis Using the Technology of Sealing the Pancreatic-Intestinal Anastomosis. Lubyanskiy V.G., Seroshtanov V.V.

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Species and Genetic Diversity of Representatives of the *Anaplasmataceae* Family Found in the Sympatry Zone of the *Ixodes*, *Dermacentor* and *Haemaphysalis* Genera Ticks. Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Rar V.A., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Kozlova I.V.

Comparative Evaluation of the Expression of Apoptosis Proteins at the Influence of Metal Containing Polymeric Nanocomposites on the Brain. Novikov M.A., Titov E.A.

CASE REPORTS

Huge Non-Organ Retroperitoneal Tumor in Combination with a Cystoma of Uterine Appendages. Bogomolov N.I., Goncharov A.G., Tomskikh N.N., Goncharova Y.Y.

Rare Forms of Intestinal Obstruction in Children. Stalmakhovich V.N., Kaigorodova I.N., Strashinsky A.S., Li I.B., Sapukhin E.V.

Foreign Body of the Right Main Bronchus with Tracheal Perforation (Case Report). Stalmakhovich V.N., Sapukhin E.V., Dmitrienko A.P., Dukov A.A.

Combined Extended High Spinal Anesthesia and Endotracheal Narcosis: a Clinical Case. Yakushevsky A.B., Plekhanov A.N., Ayusheev A.B.

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия

Шпаков А.О., Деркач К.В.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шпаков Александр Олегович, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Резюме

Декапептид гонадолиберин (GnRH), важнейший регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, контролирует синтез и секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гонадотрофами аденогипофиза. Он продуцируется специализированными гипоталамическими нейронами путём сайт-специфичного протеолиза прекурсорного белка и секретруется в портальную систему гипофиза, где связывается со специфичными рецепторами. Эти рецепторы относятся к семейству G-белок-сопряжённых рецепторов, расположены на поверхности гонадотрофов и опосредуют регуляторные эффекты GnRH на продукцию гонадотропинов. Результатом связывания с ними GnRH являются активация фосфолипазы C и кальций-зависимых путей, стимуляция различных форм митогенактивируемых протеинкиназ, а также активация фермента аденилатциклазы и запуск цАМФ-зависимых сигнальных путей в гонадотрофах. Важную роль в регуляции экспрессии гена GnRH1, кодирующего прекурсор GnRH, а также синтеза и секреции GnRH играют гонадотропины, кисспептин, половые стероидные гормоны, инсулин, мелатонин и ряд транскрипционных факторов. Функциональная активность GnRH-продуцирующих нейронов зависит от процесса их миграции в гипоталамическую область на ранних стадиях онтогенеза, который находится под контролем аносмина, эфринов, обогащённого лактозамином поверхностного гликоконъюгата. Нарушение регуляции процесса миграции GnRH-продуцирующих нейронов, а также нарушения продукции и секреции GnRH приводят к гипогонадотропному гипогонадизму и другим дисфункциям репродуктивной системы. Настоящий обзор посвящён современному состоянию проблемы регуляции синтеза и секреции GnRH, механизмам миграции гипоталамических GnRH-продуцирующих нейронов на ранних стадиях развития мозга, их функциональной активности в гипоталамусе взрослого организма и молекулярным механизмам действия GnRH на гонадотрофы гипофиза. Проанализированы новые экспериментальные данные, которые существенно меняют имеющиеся представления о функционировании GnRH-продуцирующих нейронов и секреции ими GnRH, что крайне важно для разработки эффективных подходов, направленных на коррекцию функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Ключевые слова: гонадолиберин, гонадотропин, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гипоталамический нейрон

Для цитирования: Шпаков А.О., Деркач К.В. Гонадолиберин – синтез, секреция, молекулярные механизмы и мишени действия. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

Gonadoliberin – Synthesis, Secretion, Molecular Mechanisms and Targets of Action

Shpakov A.O., Derkach K.V.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (prospekt Toreza 44, Saint Petersburg 194223, Russian Federation)

Corresponding author: Shpakov Alexander Olegovich, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Abstract

Decapeptide gonadoliberin (GnRH) is the most important regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis that controls the synthesis and secretion of the luteinizing and follicle-stimulating hormones by gonadotrophs in the adenohypophysis. GnRH is produced by the specialized hypothalamic neurons using the site-specific proteolysis of the precursor protein and is secreted into the portal pituitary system, where it binds to the specific receptors. These receptors belong to the family of G protein-coupled receptors, and they are located on the surface of gonadotrophs and mediate the regulatory effects of GnRH on the gonadotropins production. The result of GnRH binding to them is the activation of phospholipase C and the calcium-dependent pathways, the stimulation of different forms of mitogen-activated protein kinases, as well as the activation of the enzyme adenylyl cyclase and the triggering of cAMP-dependent signaling pathways in the gonadotrophs. The gonadotropins, kisspeptin, sex steroid hormones, insulin, melatonin and a number of transcription factors have an important role in the regulation of GnRH1 gene expression, which encodes the GnRH precursor, as well as the synthesis and secretion of GnRH. The functional activity of GnRH-producing neurons depends

on their migration to the hypothalamic region at the early stages of ontogenesis, which is controlled by anosmin, ephrins, and lactosamine-rich surface glycoconjugate. Dysregulation of the migration of GnRH-producing neurons and the impaired production and secretion of GnRH, lead to hypogonadotropic hypogonadism and other dysfunctions of the reproductive system. This review is devoted to the current state of the problem of regulating the synthesis and secretion of GnRH, the mechanisms of migration of hypothalamic GnRH-producing neurons at the early stages of brain development, the functional activity of the GnRH-producing neurons in the adult hypothalamus and the molecular mechanisms of GnRH action on the pituitary gonadotrophs. New experimental data are analyzed, which significantly change the current understanding of the functioning of GnRH-producing neurons and the secretion of GnRH, which is very important for the development of effective approaches for correcting the functions of the HPG axis.

Key words: gonadoliberin, gonadotropin, hypothalamic-pituitary-gonad axis, hypothalamic neuron

For citation: Shpakov A.O., Derkach K.V. Gonadoliberin – Synthesis, Secretion, Molecular Mechanisms and Targets of Action. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 9-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.1

ВВЕДЕНИЕ

Функционирование репродуктивной системы определяется активностью гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси. Она включает три основных компонента: 1 – гипоталамические нейроны, продуцирующие гонадолиберин (GnRH), рилизинг-фактор лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ); 2 – гонадотрофы аденогипофиза, продуцирующие гонадотропины; 3 – гонады, в которых осуществляется синтез половых стероидных гормонов – андрогенов, эстрогенов и их предшественника прогестерона. Декапептид GnRH, открытый группой Эндрю Шали в 1971 г., является основным посредником между ЦНС и гонадотрофами гипофиза и играет ключевую роль в регуляции ГГГ оси. В настоящее время синтезировано и изучено более двух тысяч аналогов GnRH с активностью агонистов и антагонистов, многие из которых нашли применение в медицине. Достигнуты значительные успехи в изучении факторов, контролирующих синтез и секрецию GnRH, а также механизмов действия GnRH и структурно-функциональной организации, регулируемой им сигнальной системы в гонадотрофах. Изучение GnRH-регулируемых звеньев ГГГ оси имеет большое практическое значение, поскольку нарушения в них являются одними из первопричин заболеваний репродуктивной системы. Настоящий обзор посвящён современному состоянию проблемы регуляции синтеза и секреции GnRH и функциональной активности гипоталамических GnRH-продуцирующих нейронов, а также механизмам действия GnRH на гонадотрофы гипофиза.

РАЗДЕЛ 1. СТРУКТУРА ГОНАДОЛИБЕРИНА И КОДИРУЮЩИЕ ЕГО ГЕНЫ

Гонадолиберин (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) синтезируется из прекурсорного белка, включающего 92 аминокислотных остатка. В его состав входят: N-концевой сигнальный пептид (длиной 23 аминокислотных остатка), отщепляемый в ходе процессинга; декапептидный фрагмент, соответствующий GnRH; сайт Gly-Lys-Arg, являющийся мишенью для амидирования и протеолитического расщепления; C-концевой GnRH-ассоциированный полипептид (длиной 56 аминокислотных остатков) [1]. GnRH в основном продуцируется гипоталамическими нейронами, но также может синтезироваться рядом других отделов мозга и в некоторых периферических органах и тканях. Предполагают, что в плаценте, гипофизе, иммунной системе и гонадах GnRH функционирует как ауто- и паракринный фактор [2].

GnRH и его прекурсор выявлены у различных представителей позвоночных и протехордовых животных, хотя филогенетически удалённые формы GnRH сильно различаются по структуре и активности [3]. Большинство

позвоночных имеют две формы GnRH: GnRH-I и GnRH-II. GnRH-II отличается от GnRH-I по трем аминокислотным остаткам, локализованным в позициях 3, 5 и 8 – [His⁵, Trp⁷, Tyr⁸] GnRH, и более широко представлен в организме в сравнении с GnRH-I. Если GnRH-I присутствует в основном в ЦНС, то GnRH-II обнаружен в большом количестве органов и тканей [4]. Однако для функционирования ГГГ оси важен именно GnRH-I, который и будет рассматриваться в дальнейшем.

РАЗДЕЛ 2. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ПРЕКУРСОР GNRH

У человека ген, кодирующий GnRH-I, расположен в хромосоме 8p11.2-p21 [4]. Промотор гена *GnRH1* содержит связывающие участки для большого числа транскрипционных факторов, которые регулируют транскрипционную активность этого гена. В гене *GnRH1* человека имеются два различающихся по местоположению сайта инициации транскрипции. Первый функционирует в гипоталамусе, второй – во внегипоталамических тканях, таких как яичники, семенники, гипофиз, плацента, молочная железа.

В гипоталамусе человека ген *GnRH1* экспрессируется в пульсирующем ритме, что хорошо согласуется с пульсирующим характером секреции GnRH. В регуляцию экспрессии гена *GnRH1* вовлечены Ca²⁺-связывающие белки, а также фактор DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator), которые осуществляют коммуникацию между цитоплазмой и ядром, необходимую для поддержания пульсирующего характера экспрессии гена *GnRH1* [5]. Показано, что в регуляцию экспрессии гена *GnRH1* у человека и млекопитающих вовлечены различные гормоны и системы вторичных посредников. У крысы промоторный участок гена содержит сайты, с которыми взаимодействует октамер-связывающий транскрипционный фактор-1, определяющий экспрессию гена *GnRH1* [6]. Внутри энхансерного участка гена *GnRH1* имеются сайты, специфичные для транскрипционных факторов Pit-1, Oct1, Oct2 и Unc-86 [7]. В регуляцию транскрипции гена *GnRH1* также вовлечены два гомеодоменных белка Mx1 и Dlx2, первый из которых является репрессором транскрипции, в то время как второй – её активатором.

Имеются данные о влиянии стероидных гормонов на экспрессию гена *GnRH1*, однако его механизмы плохо изучены. Показано, что в GnRH-продуцирующих нейронах экспрессируются эстрогеновые рецепторы (ЭР), что указывает на их чувствительность к этим стероидным гормонам [8]. В то же время иммунохимические исследования демонстрируют, что ЭР локализованы в нейронах, секретирующих ксипептин, а также в глиальных клетках, афферентных по отношению к GnRH-продуцирующим

нейронам, но не в самих GnRH-нейронах [9]. Установлено, что тестостерон по механизму обратной связи подавляет экспрессию гена *GnRH1*, однако и в этом случае иммунохимическими методами андрогеновые рецепторы в GnRH-нейронах не обнаружены, вследствие чего предполагается, что эффекты тестостерона реализуются опосредованно через нейроны, продуцирующие ксипептин, которые интегрированы с GnRH-нейронами [10]. Не исключён механизм, в основе которого лежит превращение тестостерона в эстрадиол. Но и в этом случае воздействие эстрадиола на экспрессию гена *GnRH1*, вероятнее всего, реализуется также ксипептин-продуцирующими нейронами.

Голодание – фактор, подавляющий активность ГГГ оси, и одной из причин этого является снижение уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), активирующих экспрессию гена *GnRH1*. В гипоталамусе инсулин и ИФР-1 усиливают экспрессию гена *GnRH1*, стимулируя каскад митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК) [11]. Важную роль в регуляции продукции GnRH играют циркадные ритмы, что обусловлено ингибирующим влиянием нейрогормона мелатонина на транскрипционную активность гена *GnRH1* [12].

РАЗДЕЛ 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИГРАЦИЮ GnRH-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОНОВ

Важную роль в регуляции GnRH-регулируемых путей и функционирования всей ГГГ оси играет процесс развития, миграции и функциональной компетентности GnRH-нейронов. Прогениторы GnRH-нейронов – это уникальная популяция нейронов, которые на ранних стадиях онтогенеза появляются вне ЦНС. Они в дальнейшем вместе с соматотропными аксонами мигрируют из медиальной обонятельной плакаты, развивающейся полости носа, через носовую перегородку и входят в передний мозг вместе с терминальным нервом, выгибаясь в септально-преоптическую область и гипоталамус. Типичный GnRH-нейрон в гипоталамусе взрослого организма имеет две дендритные проекции, которые простираются на расстояние 2–3 мм от тела нейрона [13]. У человека выявлено от 1000 до 1500 GnRH-продуцирующих нейронов. Их совместная локализация с множеством нейронов, в которых экспрессируются различные нейрогормоны и нейромедиаторы и которые находятся под контролем большого числа внешних сигналов, лежит в основе многоуровневого интегративного взаимодействия GnRH-нейронов с другими регуляторными системами гипоталамуса и других отделов мозга [3]. Нарушение миграции GnRH-нейронов в процессе раннего онтогенеза приводит к неправильному их встраиванию в нейрональную сеть гипоталамуса и становится причиной гипогонадотропного гипогонадизма и задержки полового созревания у мужчин, и нарушений овуляции и бесплодия у женщин [14].

В настоящее время выявлено большое число эндогенных факторов, которые участвуют в контроле миграции GnRH-нейронов, среди которых ассоциированный с внеклеточным матриксом гликопротеин аносмин [15], обогащённый концевыми остатками лактозамина поверхностный гликоконъюгат, специфичный для клеток обонятельного эпителия [16], назальный эмбриональный LHRH фактор (NELF) [17], а также эфрины, регулирующие процесс аксонального наведения [18].

Наибольшее значение среди них имеет аносмин – белок, включающий 680 аминокислотных остатков, который экспрессируется во внеклеточном пространстве и связывается с содержащими гепаринсульфат протеогликанами, ассоциированными с поверхностью клетки. Аносмин усиливает взаимодействие между фактором FGF8 и его рецептором FGFR1, активация которого приводит к стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИ-3-К) и запуску 3-фосфоинозитидного каскада [15]. Введение в обонятельную плакату четырёхдневных эмбрионов цыплят ингибиторов ФИ-3-К блокирует миграцию GnRH-нейронов в передний мозг и предотвращает стимулирующее влияние на этот процесс аносмина [19]. Все эти данные указывают на то, что аносмин обеспечивает нормальное протекание процесса миграции GnRH-продуцирующих нейронов. Снижение активности аносмина является причиной синдрома Каллмана у мужчин, который сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом и нарушением обоняния, и также приводит к первичной аменорее у женщин.

Поверхностный гликоконъюгат, обогащённый лактозамином, в мозге эмбрионов мышей в большом количестве выявляется на поверхности клеток обонятельного эпителия и ассоциирован сначала с прогениторами GnRH-нейронов, а затем с самими GnRH-продуцирующими нейронами. В GnRH-нейронах также экспрессируется фермент β 1,3-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза-1 (β 1,3-GnT1), необходимый для модификации олигосахаридных цепей гликоконъюгата лактозамином, причём этот фермент в высокой концентрации присутствует на всём пути миграции GnRH-нейронов. У эмбрионов мышей на 13-й день развития, когда миграция GnRH-нейронов достигает максимума, 80 % этих нейронов имеют положительную реакцию на β 1,3-GnT1. На 18-й день развития после окончания миграции β 1,3-GnT1-позитивных GnRH-нейронов становится всего 30 %. У мышей, нокаутных по гену, для β 1,3-GnT1 не только снижается доля гликоконъюгата, содержащего концевой лактозамин, но и блокируется миграция GnRH-нейронов в область переднего мозга [16].

Фактор NELF экспрессируется в нервной системе в процессе эмбрионального развития – им обогащены сенсорные обонятельные клетки и предшественники GnRH-нейронов. Подавление активности NELF с помощью антисенс-олигонуклеотидов снижает рост аксонов обонятельных нейронов и число GnRH-нейронов, мигрирующих из полости носа в передний мозг [17].

Эфрины и их рецепторы, наделённые тирозинкиназной активностью, вовлечены в регуляцию сегментации, аксонального наведения, ангиогенеза. Повышение экспрессии рецепторов эфринов приводит к рассасыванию конуса роста аксона. У мышей с повышенной экспрессией эфринового рецептора EphA5 в GnRH-нейронах миграция этих нейронов из обонятельной плакаты в передний мозг сильно снижается. Это сопровождается образованием дефектных кластеров клеток на аксонах обонятельных нейронов. В результате мыши имеют менее 15 % нормально мигрирующих GnRH-нейронов и во взрослом состоянии становятся бесплодными. Следовательно, некоторые случаи гипогонадотропного гипогонадизма могут быть обусловлены мутациями в генах, кодирующих эфрины и их рецепторы [18].

РАЗДЕЛ 4. GnRH-ПУЛЬСИРУЮЩИЙ ГЕНЕРАТОР

После специфического протеолиза «созревшая» молекула GnRH по аксональному пути транспортируется к срединному возвышению гипоталамуса, откуда GnRH поступает в циркуляцию портальной системы гипофиза. Период полужизни GnRH составляет всего 2–4 мин, что связано с его быстрым расщеплением по амидным связям, вследствие чего GnRH относят к короткоживущим нейrogормонам. Гипоталамическая секреция GnRH возрастает во время постнатального развития и в период полового созревания.

Секреция GnRH может происходить в пульсирующем и волновом режимах, причём пульсирующий режим высвобождения GnRH является основным [20]. Пульсирующий режим представляет собой эпизодическое высвобождение GnRH в определённом ритме, который составляет одну пульсацию в течение 60–90 мин. При этом в систему портальной циркуляции подаются отдельные импульсы GnRH, в то время как уровень GnRH в интервалах между импульсами определить сложно. Возможны отклонения ритма пульсации GnRH от значений 60–90 мин, причём как в сторону более высокой, так и в сторону более низкой частоты секреции. Такие колебания могут являться нормальным физиологическим процессом, но в ряде случаев являются следствием дисфункций в ЦНС и эндокринной системе. Частота пульсации регулируется пульсовым генератором ритма, который расположен в медиобазальном гипоталамусе, функциональная активность которого зависит от взаимодействий между нейронами, содержащими норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, глутамат, нейропептид Y, галанин. При этом глутамат и галанин стимулируют репродуктивную систему на этапе секреции GnRH, в то время как ГАМК препятствует её стимуляции. Важную роль в контроле пульсации GnRH играют кисспептин, нейрокинин В, эндогенные опиоидные пептиды [21]. В физиологических условиях пульсовый генератор получает информацию о выделении ЛГ и ФСГ гипофизом по системе короткой обратной связи, так как специальные сфинктеры регулируют градиенты давлений в воротной системе кровотока, и часть крови из гипофиза поступает обратно в гипоталамус, что обеспечивает высокую концентрацию гонадотропинов в гипоталамусе.

Волновой режим секреции GnRH отмечается только у женщин. Он позволяет более строго контролировать концентрации секретируемого GnRH. У женщин оба способа секреции GnRH и их комбинации необходимы для оптимального синтеза и секреции гонадотропинов, но пульсирующий ритм играет более важную роль в контроле репродуктивных функций [22].

В зависимости от частоты и амплитуды выброса гипоталамическими нейронами GnRH меняется концентрация обоих гонадотропинов, причём частота пульсации является более значимым фактором для их продукции, чем концентрация GnRH [23, 24]. Изменение частоты выброса GnRH меняет как количество ЛГ и ФСГ, так и их соотношение, в то время как даже значительное повышение количества секретируемого GnRH существенно не влияет на секрецию ЛГ и лишь в небольшой степени повышает уровень ФСГ. При замедлении частоты пульсации снижается секреция ЛГ, но существенно повышается секреция ФСГ, что приводит к снижению соотношения ЛГ/ФСГ и предопределяет функциональное состояние репродуктивной системы [22, 23].

Скорость ответа гонадотрофов на GnRH очень высока – уже через 2–5 мин после выброса GnRH повышается уровень ЛГ в крови. При повышении частоты ритма выброса GnRH секреция гонадотропинов сначала заметно ослабляется, а затем блокируется. Это связано с истощением хранилищ гонадотропинов в гонадотрофах и с нарушением активности рецептора GnRH и его сигнальных путей. При цирхоральном ритме пульсации сигнальные пути GnRH успевают восстановиться, и, кроме того, отмечается восстановление запасов ЛГ и ФСГ [25]. Всё это указывает на то, что GnRH при нормальной частоте пульсации функционирует как либерин, а при высокой частоте проявляет свойства статина, блокируя выработку гонадотропинов.

Важнейшим регулятором пульсирующего выброса GnRH является кисспептин – полипептид длиной 54 аминокислотных остатка (KISS-54), который расщепляется до более коротких фрагментов, содержащих 14, 13 и 10 аминокислотных остатков с фрагментом Arg-Phe-NH₂ на С-конце. У человека рецептор для кисспептина GRP54, относящийся к G-белок-сопряжённым рецепторам, семь раз пронизывающим мембрану, обнаружен в мозге, гипофизе, плаценте, гонадах, желудочно-кишечном тракте, печени, сердечно-сосудистой системе [26]. Рецептор GRP54 сопряжён с гетеротримерными G_{q/11}-белками, и его связывание с кисспептином приводит к стимуляции фосфолипазы С, повышению уровня Ca²⁺ внутри клетки и активации различных изоформ протеинкиназы С и кальций-зависимых эффекторных белков.

Имеются данные о том, что кисспептин стимулирует секрецию гонадотропинов [27]. Аксоны гипоталамических нейронов, экспрессирующих кисспептин, образуют перикапиллярные сплетения в воронковом стебле, где происходит секреция GnRH [28]. В свою очередь в GnRH-продуцирующих нейронах экспрессируются рецепторы кисспептина, что делает их чувствительными к кисспептину. Экспрессия кисспептина и его рецептора в гипоталамусе человека и млекопитающих повышается в период полового созревания [29]. Инактивирующие мутации и делеции в генах, кодирующих кисспептин и его рецептор, выявлены у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и другими репродуктивными дисфункциями [30].

При голодании экспрессия гена для кисспептина и секреция гонадотропинов снижаются [31]. Это обусловлено снижением активности лептиновых сигнальных путей в гипоталамических нейронах вследствие снижения уровня лептина в условиях дефицита пищевых ресурсов. Лептиновый рецептор отсутствует в GnRH-нейронах, но имеется в 40 % нейронов, продуцирующих кисспептин [32]. Таким образом, лептин влияет на секрецию GnRH и активность ГГГ оси опосредованно, повышая экспрессию кисспептина, стимулятора секреторной активности GnRH-нейронов, в кисспептин-продуцирующих нейронах.

Стероидные гормоны, эстрогены и тестостерон, ингибируют секрецию GnRH и гонадотропинов, причём их действие осуществляется через активацию ими ЭР [33]. В случае тестостерона сначала происходит его превращение в эстрогены с помощью фермента ароматазы, а затем уже эстрогены связываются с ЭР. Низкие, пикомолярные, концентрации эстрогенов через посредство ЭР α-типа запускают отрицательные обратные связи, приводящие

к подавлению секреции GnRH, в то время как более высокие, наномолярные, концентрации, действуя через ЭР β -типа, усиливают секрецию GnRH [34]. Важно отметить, что ЭР α -типа экспрессируются в нейронах, продуцирующих кисспептин, но отсутствуют в GnRH-нейронах [35]. Предполагается, что эстрогены связываются с ЭР α -типа на кисспептин-продуцирующих нейронах и ингибируют высвобождение ими кисспептина, что и оказывает негативное влияние на секрецию GnRH. Другими словами, эффект эстрогенов на секрецию GnRH является опосредованным и реализуется через кисспептиновые нейроны. Активность кисспептиновой системы может регулировать и другой стероидный гормон – прогестерон, на что указывает присутствие его рецептора в нейронах, продуцирующих кисспептин. При этом рецептор прогестерона, как и ЭР, отсутствует в GnRH-нейронах. Совместная локализация ЭР и рецепторов прогестерона в кисспептиновых нейронах позволяет предположить, что эстрогены и прогестерон действуют на экспрессию кисспептина согласованно.

РАЗДЕЛ 5. РЕЦЕПТОР И СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ГОНАДОЛИБЕРИНА

Связывание GnRH с рецепторами, расположенными на поверхности гонадотрофов, активирует нескольких сигнальных путей [36]. Мутации в рецепторе GnRH вызывают идиопатические формы гипогонадотропного гипогонадизма и другие репродуктивные дисфункции [36]. Рецептор GnRH, как и другие G-белок-сопряженные рецепторы, содержит три внеклеточные и три цитоплазматические петли. Особенностью его структуры является отсутствие внутриклеточного С-концевого домена (СКД), который в большинстве рецепторов имеет значительные размеры и является мишенью для регуляторных белков β -аррестинов и GRK-киназ [37]. Это обусловлено присутствием в СКД серин/треонин-содержащих сайтов, мишеней GRK-киназ и участков взаимодействия с β -аррестинами [38]. Отсутствие СКД в рецепторе GnRH делает его нечувствительным к негативной регуляции GRK-киназами и исключает взаимодействие с β -аррестинами, отвечающими за интернализацию рецепторов.

Экспрессия рецептора GnRH в гипофизе регулируется его агонистом – GnRH-I. Когда уровень GnRH-I снижается вследствие физиологических процессов (лактация, переживание, голодание, сезонные периоды репродуктивного угасания), экспрессия и количество рецепторов GnRH в гонадотрофах также снижаются. При этом обработка гонадотрофов с помощью GnRH-I приводит к быстрой стимуляции экспрессии рецепторов GnRH и восстанавливает их число до нормального уровня, возвращая чувствительность гипофиза к GnRH. Усиление экспрессии рецептора GnRH определяется ритмом пульсации секреции GnRH-I, вследствие чего изменение такого ритма приводит к значительным колебаниям количества рецепторов GnRH на поверхности гонадотрофов [39]. Показано, что длительная экспозиция клеток с GnRH-I приводила к даун-регуляции рецепторов GnRH и подавляла синтез ЛГ и ФСГ. Индукция десенситизации рецепторов GnRH при продолжительной обработке высокими дозами агонистов GnRH применяется в медицине для предотвращения преждевременного полового созревания у мальчиков и при фармакологическом подавлении рака предстательной железы. Агонисты GnRH с

продолжительным действием широко применяются для подавления активности ГГГ оси, в том числе при вспомогательных репродуктивных технологиях [40].

Эстрогены подавляют экспрессию рецептора GnRH как в гипофизе, так и во внегипофизарных тканях через механизмы, включающие активацию ЭР [41]. 17β -эстрадиол блокирует промотор гена *GnRHR*, и этот эффект реализуется через ЭР α -типа и мотив, специфичный к белку-активатору транскрипции AP-1, с которым связывается большое число транскрипционных факторов, включая факторы c-Jun и c-Fos. При добавлении фтороболового эфира происходит фосфорилирование фактора c-Jun, следствием чего является снятие ингибирующего воздействия 17β -эстрадиола на экспрессию гена *GnRHR*.

Хорионический гонадотропин человека, функциональный гомолог ЛГ, подавляет синтез рецептора GnRH в семенниках крысы, действуя по механизму отрицательной обратной связи. В то же время он увеличивает экспрессию гена *GnRHR* в клетках хориокарциномы человека [37]. Это указывает на то, что регуляторные эффекты гонадотропинов зависят от ткани-мишени и пролиферативного потенциала клеток.

После связывания GnRH с рецептором активируется $G_{q/11}$ -белок, который диссоциирует на связанную с ГТФ мономерную $G_{q/11}$ -субъединицу и $G\beta\gamma$ -димер, что ведёт к стимуляции фосфолипазы C, катализирующей синтез инозитол-3,4,5-трифосфата и диацилглицерина [42]. Инозитол-3,4,5-трифосфат активирует транспорт катионов кальция из внутриклеточных депо, повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , и стимулирует кальциевые сигнальные пути, в то время как диацилглицерин активирует чувствительные к нему изоформы протеинкиназы C. Повышение уровня катионов кальция в гонадотрофах вызывает активацию Ca^{2+} /кальмодулин-зависимых протеинкиназ I и II типов и стимулирует секрецию гонадотропинов [43]. Следствием активации чувствительных к диацилглицерину изоформ протеинкиназы C является стимуляция различных форм МАПК, включая ERK-киназы, JNK-киназы и p38-MAPK, результатом чего является повышение транскрипционной активности генов, кодирующих субъединицы гонадотропинов [44].

Имеются веские основания полагать, что каскад МАПК определяет зависимость функционального ответа гонадотрофов от частоты воздействия на них GnRH. Обработка клеток L β T2 с помощью GnRH, подаваемого с различной частотой, приводит к различиям в экспрессии генов, кодирующих β -субъединицы ЛГ и ФСГ. При этом активация ERK1/2-киназ была более быстрой и устойчивой в клетках L β T2, которые обрабатывали GnRH с низкой частотой пульсации. При низкой частоте пульсации GnRH стимулирует экспрессию гена, кодирующего β -субъединицу ФСГ, в то время как при высокой частоте пульсации повышает продукцию β -субъединицы ЛГ. На основании этого был сделан вывод, что ERK1/2-зависимые каскады более важны для синтеза β -субъединицы ФСГ [45]. Каскад МАПК по механизму отрицательной обратной связи регулируется фосфатазами МКР-семейства, специфичными по отношению к фосфорилированным формам ERK, JNK и p38-MAPK. GnRH активирует экспрессию МКР-фосфатаз в гонадотрофах, что коррелирует с ослаблением вызываемой GnRH стимуляции МАПК-каскада [46]. Существование эффективного механизма ингибирования активности МАПК в

гонадотрофах с помощью МКР-фосфатаз имеет большое значение, поскольку в рецепторе GnRH, как отмечалось выше, отсутствует СКД, который в большинстве G-белок-сопряжённых рецепторов отвечает за десенситизацию.

Имеются данные о том, что рецептор GnRH может быть сопряжён с гетеротримерным G_{α} -белком, который при активации диссоциирует на ГТФ-связанную G_{α} -субъединицу и $G\beta\gamma$ -димер. G_{α} -субъединица активирует фермент аденилатциклазу (АЦ), катализирующую образование вторичного посредника – цАМФ. Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ ведёт к активации протеинкиназы А и цАМФ-зависимого транскрипционного фактора CREB [47]. Фактор CREB связывается с CRE-сайтом в промоторе гена β -субъединицы ФСГ и контролирует его экспрессию в гонадотрофах. Наряду с этим CREB опосредует влияние различных по частоте пульсаций GnRH на экспрессию гена β -субъединицы ФСГ. Высокая частота пульсации GnRH приводит к активации фактора ICER, который связывается с CRE-сайтом и блокирует стимулирующее влияние на него фактора CREB. Результатом этого является подавление GnRH-индуцированной экспрессии гена β -субъединицы ФСГ. Таким образом, снижение экспрессии β -субъединицы ФСГ при высокой частоте пульсации GnRH может быть обусловлено запуском негативной регуляции CREB-зависимой её транскрипции, в то время как при низкой частоте пульсации этот механизм подавлен, что обеспечивает высокий уровень экспрессии β -субъединицы ФСГ [48]. В этой связи необходимо отметить, что экспрессия гена, кодирующего β -субъединицу ФСГ, находится на постоянном, достаточно высоком уровне и может снижаться при определённых обстоятельствах, например, при запуске механизма отрицательной обратной связи, в то время как экспрессия гена, кодирующего β -субъединицу ЛГ, находится на низком уровне и усиливается при действии GnRH или других регуляторов [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декапептид GnRH-I продуцируется в гипоталамических GnRH-нейронах человека вследствие контролируемого расщепления прекурсорного белка. Свои эффекты на продукцию гонадотропинов он оказывает через специфические к нему рецепторы, расположенные на поверхности гонадотрофов, активация которых приводит к стимуляции кальций-зависимых эффекторных белков и каскада митогенактивируемых протеинкиназ. Уникальным представляется тот факт, что на начальном этапе связывания рецепторов с GnRH-I отмечается повышение чувствительности гонадотрофов к GnRH-I и усиление продукции ими гонадотропинов, что не характерно для большинства гормональных сигнальных систем. Однако длительная экспозиция гонадотрофов с высокими дозами GnRH-I вызывает десенситизацию рецепторов GnRH и подавляет синтез гонадотропинов.

Одним из путей регуляции формирования ГГГ оси в онтогенезе является контроль миграции GnRH-продуцирующих нейронов из медиальной обонятельной плакаты развивающейся полости носа в гипоталамическую область на эмбриональных стадиях развития. В регуляции этого процесса участвует множество сигнальных молекул, ключевую роль среди которых играет аносмин. Нарушения активности сигнальных путей аносмина в раннем онтогенезе приводят к нарушению миграции

GnRH-нейронов и во взрослом состоянии вызывают гипогонадотропный гипогонадизм, задержку полового развития и бесплодие.

Экспрессия гена, кодирующего GnRH-I, зависит от множества транскрипционных факторов, активность которых регулируется инсулином, инсулиноподобным фактором роста-1, мелатонином. Таким образом, пищевое поведение, режим сна и бодрствования непосредственно влияют на продукцию GnRH-I и активность ГГГ оси, а сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, нарушения сна могут приводить к репродуктивным дисфункциям, которые ассоциированы с нарушением суточного ритма секреции GnRH-I.

Секреция GnRH-I происходит в основном в пульсирующем режиме, причём частота пульсации регулируется гонадотропинами, половыми стероидами, кинесептином. Соответственно концентрация гонадотропинов и соотношение ЛГ/ФСГ зависят от частоты и амплитуды выброса GnRH-I, причём частота пульсации является более значимым фактором для продукции ЛГ и ФСГ, чем концентрация GnRH-I. Таким образом, осуществляется тонкая регуляция секреции гонадотропинов и контроль их соотношения на различных стадиях репродуктивного цикла и при различных физиологических состояниях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-515-45004 ИИД_а) и государственного задания АААА-А18-118012290427-7.

ЛИТЕРАТУРА

- Ikemoto T, Park MK. Molecular and evolutionary characterization of the GnRH-II gene in the chicken: distinctive genomic organization, expression pattern, and precursor sequence. *Gene*. 2006; 368: 28-36. doi:10.1016/j.gene.2005.10.004
- Sasaki K, Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18: 401-408. doi: 10.1097/MED.0b013e32834cd3b0
- Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*. 2005; 88: 5-28. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.05.032
- Lee VH, Lee LT, Chow BK. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene. *FEBS J*. 2008; 275: 5458-5478. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06676.x
- Leclerc GM, Boockfor FR. Calcium influx and DREAM protein are required for GnRH gene expression pulse activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 267: 70-79. doi: 10.1016/j.mce.2006.12.040
- Eraly SA, Nelson SB, Huang KM, Mellon PL. Oct-1 binds promoter elements required for transcription of the GnRH gene. *Mol Endocrinol*. 1998; 12: 469-481. doi:10.1210/mend.12.4.0092
- Clark ME, Mellon PL. The POU homeodomain transcription factor Oct-1 is essential for activity of the gonadotropin-releasing hormone neuron-specific enhancer. *Mol Cell Biol*. 1995; 15(11): 6169-6177. doi: 10.1128/MCB.15.11.6169
- Hrabovszky E, Kalló I, Szilávi N, Keller E, Merchenthaler I, Liposits Z. Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2827-2830. doi: 10.1210/jc.2006-2819
- Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1154-1158. doi: 10.1210/en.2005-1282
- Bliss SP, Navratil AM, Xie J, Roberson MS. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(3): 322-340. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.04.002

11. DiVall SA, Radovick S, Wolfe A. Egr-1 binds the GnRH promoter to mediate the increase in gene expression by insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 270(1-2): 64-72. doi: 10.1016/j.mce.2007.02.007
12. Roy D, Angelini NL, Fujieda H, Brown GM, Belsham DD. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology.* 2001; 142(11): 4711-4720. doi: 10.1210/endo.142.11.8464
13. Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ. (Eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. USA, San Diego: Elsevier Inc; 2015: 399-467.
14. Wierman ME, Kiseljick-Vassiliades K, Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32(1): 43-52. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.005
15. Esteban PF, Murcia-Belmonte V, García-González D, de Castro F. The cysteine-rich region and the whey acidic protein domain are essential for anosmin-1 biological functions. *J Neurochem.* 2013; 124(5): 708-720. doi: 10.1111/jnc.12104
16. Bless E, Raitcheva D, Henion TR, Tobet S, Schwarting GA. Lactosamine modulates the rate of migration of GnRH neurons during mouse development. *Eur J Neurosci.* 2006; 24(3): 654-660. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04955.x
17. Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev.* 2000; 14: 1824-1834. doi: 10.1101/gad.14.14.1824.
18. Gamble JA, Karunadasa DK, Pape JR, Skynner MJ, Todman MG, Bicknell RJ, et al. Disruption of ephrin signaling associates with disordered axophilic migration of the gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci.* 2005; 25(12): 3142-3150. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4759-04.2005
19. Hu Y, Poopalasundaram S, Graham A, Bouloux PM. GnRH neuronal migration and olfactory bulb neurite outgrowth are dependent on FGF receptor 1 signaling, specifically via the PI3K p110 α isoform in chick embryo. *Endocrinology.* 2013; 154(1): 388-399. doi: 10.1210/en.2012-1555
20. Maeda K, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Res.* 2010; 1364: 103-115. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.026
21. Ezzat A, Pereira A, Clarke IJ. Kisspeptin is a component of the pulse generator for gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in female sheep but not THE pulse generator. *Endocrinology.* 2015; 156(5): 1828-1837. doi: 10.1210/en.2014-1756
22. Limonta P, Marelli MM, Moretti R, Marzagalli M, Fontana F, Maggi R. GnRH in the human female reproductive axis. *Vitam Horm.* 2018; 107: 27-66. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.003
23. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci.* 2014; 34(45): 15060-15069. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014
24. Stamatziades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 463: 131-141. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015
25. Czielesky K, Prescott M, Porteous R, Campos P, Clarkson J, Steyn FJ, et al. Pulse and surge profiles of luteinizing hormone secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2016; 157(12): 4794-4802. doi: 10.1210/en.2016-1351
26. Clarke SA, Dhillon WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol.* 2016; 229(3): R83-R98. doi: 10.1530/JOE-15-0538
27. Dhillon W, Chaudhuri O, Patterson M, Thompson E, Murphy K, Badman M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12): 6609-6615. doi: 10.1210/jc.2005-1468
28. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci.* 2010; 31(11): 1984-1998. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x
29. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(6): 2129-2134. doi: 10.1073/pnas.0409822102
30. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1614-1627. doi: 10.1056/NEJMoa035322
31. Wahab F, Ullah F, Chan YM, Seminara SB, Shahab M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (Macaca mulatta). *Horm Metab Res.* 2011; 43(2): 81-85. doi: 10.1055/s-0030-1269852
32. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18(4): 298-303. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x
33. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology.* 2005; 146(7): 2976-2984. doi: 10.1210/en.2005-0323
34. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(8): 402-408. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.002
35. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev.* 2008; 57(2): 277-287. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.006
36. Voliotis M, Garner KL, Alobaid H, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Gonadotropin-releasing hormone signaling: An information theoretic approach. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 463: 106-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.028
37. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev.* 2005; 26(2): 283-306. doi: 10.1210/er.2003-0039
38. Lethimonier C, Madigou T, Munoz-Cueto JA, Lareyre JJ, Kah O. Evolutionary aspects of GnRHs, GnRH neuronal systems and GnRH receptors in teleost fish. *Gen Comp Endocrinol.* 2004; 135(1): 1-16. doi: 10.1016/j.ygcen.2003.10.007
39. Tsutsumi M, Laws SC, Rodic V, Sealton SC. Translational regulation of the gonadotropin-releasing hormone receptor in T3-1 cells. *Endocrinology.* 1995; 136(3): 1128-1136. doi: 10.1210/endo.136.3.7867566
40. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13(Suppl 1): 723-737.
41. Cheng CK, Chow BK, Leung PC. An activator protein 1-like motif mediates 17 β -estradiol repression of gonadotropin-releasing hormone receptor promoter via an estrogen receptor α -dependent mechanism in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2003; 17(12): 2613-2629. doi: 10.1210/me.2003-0217
42. Pratap A, Garner KL, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 449: 42-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.022
43. Lim S, Luo M, Koh M, Yang M, bin Abdul Kadir MN, Tan JH, et al. Distinct mechanisms involving diverse histone deacetylases repress expression of the two gonadotropin β -subunit genes in immature gonadotropes, and their actions are overcome by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cell Biol.* 2007; 27(11): 4105-4120. doi: 10.1128/MCB.00248-07
44. Liu F, Usui I, Evans LG, Austin DA, Mellon PL, Olefsky JM, et al. Involvement of both G_{q/11} and G_s proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L β 2 cells. *J Biol Chem.* 2002; 277(35): 32099-32108. doi: 10.1074/jbc.M203639200
45. Kanasaki H, Bedecarrats GY, Kam KY, Xu S, Kaiser UB. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency-dependent

activation of extracellular signal-regulated kinase pathways in perfused LbetaT2 cells. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5503-5513. doi: 10.1210/en.2004-1317

46. Zhang T, Roberson MS. Role of MAP kinase phosphatases in GnRH-dependent activation of MAP kinases. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 41-50. doi: 10.1677/jme.1.01881

47. Perrett RM, McArdle CA. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone signaling: integrating cyclic nucleotides into the network. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 180. doi: 10.3389/fendo.2013.00180

48. Ciccone NA, Xu SY, Lacza T, Carroll RS, Kaiser UB. Frequency-dependent regulation of follicle-stimulating hormone beta by pulsatile gonadotropin-releasing hormone is mediated by functional antagonism of bZIP transcription factors. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(4): 1028-1040. doi: 10.1128/MCB.00848-09

49. Шпаков А.О. Гликозилирование гонадотропинов, как важнейший механизм регуляции их активности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(9): 1004-1021.

50. Bousfield GR, Dias JA. Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; 12(4): 289-302. doi: 10.1007/s11154-011-9191-3

REFERENCES

1. Ikemoto T, Park MK. Molecular and evolutionary characterization of the GnRH-II gene in the chicken: distinctive genomic organization, expression pattern, and precursor sequence. *Gene*. 2006; 368: 28-36. doi:10.1016/j.gene.2005.10.004

2. Sasaki K, Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18: 401-408. doi: 10.1097/MED.0b013e32834cd3b0

3. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*. 2005; 88: 5-28. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.05.032

4. Lee VH, Lee LT, Chow BK. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene. *FEBS J*. 2008; 275: 5458-5478. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06676.x

5. Leclerc GM, Boockfor FR. Calcium influx and DREAM protein are required for GnRH gene expression pulse activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 267: 70-79. doi: 10.1016/j.mce.2006.12.040

6. Eraly SA, Nelson SB, Huang KM, Mellon PL. Oct-1 binds promoter elements required for transcription of the GnRH gene. *Mol Endocrinol*. 1998; 12: 469-481. doi:10.1210/mend.12.4.0092

7. Clark ME, Mellon PL. The POU homeodomain transcription factor Oct-1 is essential for activity of the gonadotropin-releasing hormone neuron-specific enhancer. *Mol Cell Biol*. 1995; 15(11): 6169-6177. doi: 10.1128/MCB.15.11.6169

8. Hrabovszky E, Kalló I, Szlávik N, Keller E, Merchenthaler I, Liposits Z. Gonadotropin-releasing hormone neurons express estrogen receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2827-2830. doi: 10.1210/jc.2006-2819

9. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1154-1158. doi: 10.1210/en.2005-1282

10. Bliss SP, Navratil AM, Xie J, Roberson MS. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(3): 322-340. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.04.002

11. DiVall SA, Radovick S, Wolfe A. Egr-1 binds the GnRH promoter to mediate the increase in gene expression by insulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 270(1-2): 64-72. doi: 10.1016/j.mce.2007.02.007

12. Roy D, Angelini NL, Fujieda H, Brown GM, Belsham DD. Cyclical regulation of GnRH gene expression in GT1-7 GnRH-secreting neurons by melatonin. *Endocrinology*. 2001; 142(11): 4711-4720. doi: 10.1210/endo.142.11.8464

13. Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ. (Eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. USA, San Diego: Elsevier Inc; 2015: 399-467.

14. Wierman ME, Kiseljick-Vassiliades K, Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2011; 32(1): 43-52. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.005

15. Esteban PF, Murcia-Belmonte V, García-González D, de Castro F. The cysteine-rich region and the whey acidic protein domain are essential for anosmin-1 biological functions. *J Neurochem*. 2013; 124(5): 708-720. doi: 10.1111/jnc.12104

16. Bless E, Raitcheva D, Henion TR, Tobet S, Schwarting GA. Lactosamine modulates the rate of migration of GnRH neurons during mouse development. *Eur J Neurosci*. 2006; 24(3): 654-660. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04955.x

17. Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev*. 2000; 14: 1824-1834. doi: 10.1101/gad.14.14.1824

18. Gamble JA, Karunadasa DK, Pape JR, Skynner MJ, Todman MG, Bicknell RJ, et al. Disruption of ephrin signaling associates with disordered axophilic migration of the gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci*. 2005; 25(12): 3142-3150. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4759-04.2005

19. Hu Y, Poopalasundaram S, Graham A, Bouloux PM. GnRH neuronal migration and olfactory bulb neurite outgrowth are dependent on FGF receptor 1 signaling, specifically via the PI3K p110α isoform in chick embryo. *Endocrinology*. 2013; 154(1): 388-399. doi: 10.1210/en.2012-1555

20. Maeda K, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Oka Y, Tsukamura H, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. *Brain Res*. 2010; 1364: 103-115. doi: 10.1016/j.brainres.2010.10.026

21. Ezzat A, Pereira A, Clarke IJ. Kisspeptin is a component of the pulse generator for gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in female sheep but not THE pulse generator. *Endocrinology*. 2015; 156(5): 1828-1837. doi: 10.1210/en.2014-1756

22. Limonta P, Marelli MM, Moretti R, Marzagalli M, Fontana F, Maggi R. GnRH in the human female reproductive axis. *Vitam Horm*. 2018; 107: 27-66. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.003

23. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci*. 2014; 34(45): 15060-15069. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014

24. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 463: 131-141. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015

25. Czielesky K, Prescott M, Porteous R, Campos P, Clarkson J, Steyn FJ, et al. Pulse and surge profiles of luteinizing hormone secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2016; 157(12): 4794-4802. doi: 10.1210/en.2016-1351

26. Clarke SA, Dhillon WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol*. 2016; 229(3): R83-R98. doi: 10.1530/JOE-15-0538

27. Dhillon W, Chaudhuri O, Patterson M, Thompson E, Murphy K, Badman M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(12): 6609-6615. doi: 10.1210/jc.2005-1468

28. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*. 2010; 31(11): 1984-1998. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x

29. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(6): 2129-2134. doi: 10.1073/pnas.0409822102

30. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1614-1627. doi: 10.1056/NEJMoa035322

31. Wahab F, Ullah F, Chan YM, Seminara SB, Shahab M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res*. 2011; 43(2): 81-85. doi: 10.1055/s-0030-1269852
32. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the *ob/ob* mouse. *J Neuroendocrinol*. 2006; 18(4): 298-303. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x
33. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005; 146(7): 2976-2984. doi: 10.1210/en.2005-0323
34. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(8): 402-408. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.002
35. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev*. 2008; 57(2): 277-287. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.006
36. Voliotis M, Garner KL, Alobaid H, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Gonadotropin-releasing hormone signaling: An information theoretic approach. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 463: 106-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.028
37. Cheng CK, Leung PC. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev*. 2005; 26(2): 283-306. doi: 10.1210/er.2003-0039
38. Lethimonier C, Madigou T, Munoz-Cueto JA, Lareyre JJ, Kah O. Evolutionary aspects of GnRHs, GnRH neuronal systems and GnRH receptors in teleost fish. *Gen Comp Endocrinol*. 2004; 135(1): 1-16. doi: 10.1016/j.ygcen.2003.10.007
39. Tsutsumi M, Laws SC, Rodic V, Sealfon SC. Translational regulation of the gonadotropin-releasing hormone receptor in T3-1 cells. *Endocrinology*. 1995; 136(3): 1128-1136. doi: 10.1210/endo.136.3.7867566
40. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13(Suppl 1): 723-737.
41. Cheng CK, Chow BK, Leung PC. An activator protein 1-like motif mediates 17 β -estradiol repression of gonadotropin-releasing hormone receptor promoter via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol*. 2003; 17(12): 2613-2629. doi: 10.1210/me.2003-0217
42. Pratap A, Garner KL, Voliotis M, Tsaneva-Atanasova K, McArdle CA. Mathematical modeling of gonadotropin-releasing hormone signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 449: 42-55. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.022
43. Lim S, Luo M, Koh M, Yang M, bin Abdul Kadir MN, Tan JH, et al. Distinct mechanisms involving diverse histone deacetylases repress expression of the two gonadotropin beta-subunit genes in immature gonadotropes, and their actions are overcome by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cell Biol*. 2007; 27(11): 4105-4120. doi: 10.1128/MCB.00248-07
44. Liu F, Usui I, Evans LG, Austin DA, Mellon PL, Olefsky JM, et al. Involvement of both G_{q/11} and G_s proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L beta T2 cells. *J Biol Chem*. 2002; 277(35): 32099-32108. doi: 10.1074/jbc.M203639200
45. Kanasaki H, Bedecarrats GY, Kam KY, Xu S, Kaiser UB. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase pathways in perfused LbetaT2 cells. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5503-5513. doi: 10.1210/en.2004-1317
46. Zhang T, Roberson MS. Role of MAP kinase phosphatases in GnRH-dependent activation of MAP kinases. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 41-50. doi: 10.1677/jme.1.01881
47. Perrett RM, McArdle CA. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone signaling: integrating cyclic nucleotides into the network. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 180. doi: 10.3389/fendo.2013.00180
48. Ciccone NA, Xu SY, Lacza T, Carroll RS, Kaiser UB. Frequency-dependent regulation of follicle-stimulating hormone beta by pulsatile gonadotropin-releasing hormone is mediated by functional antagonism of bZIP transcription factors. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(4): 1028-1040. doi: 10.1128/MCB.00848-09
49. Shakov AO. Glycosylation of gonadotrophin as the most important mechanism of regulation of their activity. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103(9): 1004-1021. (In Russian)
50. Bousfield GR, Dias JA. Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; 12(4): 289-302. doi: 10.1007/s11154-011-9191-3

Сведения об авторах

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, e-mail: alex_shpakov@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4293-3162>, SCOPUS ID: 35231150500, РИНЦ SPIN-код: 6335-8311, AuthorID: 87662

Деркач Кира Викторовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, e-mail: derkach_k@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6555-9540>, SCOPUS ID: 6603743572, РИНЦ SPIN-код: 6925-1558, AuthorID: 83183

Information about the authors

Aleksandr O. Shpakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: alex_shpakov@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4293-3162>, SCOPUS ID: 35231150500, РИНЦ SPIN-код: 6335-8311, AuthorID: 87662

Kira V. Derkach – Cand. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: derkach_k@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6555-9540>, SCOPUS ID: 6603743572, РИНЦ SPIN-код: 6925-1558, AuthorID: 83183

Статья получена: 15.08.2018. Статья принята: 12.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 15.08.2018. Accepted: 12.03.2019. Published: 26.04.2019

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.2

Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н.

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ишутина Наталья Александровна, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Резюме

Обоснование. Обострение цитомегаловирусной инфекции в период беременности сопровождается манифестацией признаков окислительного стресса как в периферической крови матери, так и в тканях плаценты. Одним из последствий окислительного стресса является нарушение метаболизма жирных кислот, которое приводит к инициации апоптотического каскада, гибели клеток трофобласта и, как следствие, к дисфункции ткани, или органа, приводящей к развитию патологического состояния. Однако анализ современной литературы свидетельствует о недостаточности сведений по данной проблеме в ворсинчатом хорионе плаценты при цитомегаловирусной инфекции.

Цель исследования: изучить взаимосвязь развития окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза клеток трофобласта при обострении цитомегаловирусной инфекции в первом триместре.

Методы. Обследовано 35 беременных женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции на сроке 9–11 недель беременности и 30 беременных без таковой патологии, сопоставимые по возрасту и сроку. Материалом для исследования явились периферическая кровь, моча, гомогенат ворсинчатого хориона плаценты. Изучалось: содержание фосфолипазы A2, уровень антител IgM и G к цитомегаловирусу, низкоавидных антител IgG к цитомегаловирусу (индекс авидности) – иммуноферментным методом анализа; содержание жирных кислот – методом газовой хроматографии; гидроперекиси липидов и каталаза – гистохимическим методом; апоптоз клеток трофобласта – иммуногистохимическим методом.

Результаты. Обострение цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности приводило к увеличению содержания в ворсинчатом хорионе фосфолипазы A2 в 2,5 раза ($p < 0,001$), арахидоновой кислоты – в 1,5 раза ($p < 0,001$), пальмитиновой кислоты – в 1,3 раза ($p < 0,001$), на гистологических срезах – интенсивности реакции на гидроперекиси липидов, числа клеток трофобласта в апоптозе в 4,7 раза ($p < 0,001$), а также к уменьшению цитофотометрических показателей каталазы в 1,44 раза ($p < 0,001$).

Заключение. В результате проведенного исследования установлены цитомегаловирус-зависимая индукция окислительного стресса и дисбаланс жирных кислот, запускающих апоптоз клеток трофобласта. Увеличение апоптоза иницирует воспаление и деструктивные процессы в ранней плаценте.

Ключевые слова: окислительный стресс, жирные кислоты, апоптоз, плацента, цитомегаловирусная инфекция

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 18–24. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2

Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration (ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Corresponding author: Natalia A. Ishutina, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Abstract

Background. Reactivation of cytomegalovirus infection (CMV) during pregnancy is associated with manifestation of oxidative stress, both in the maternal peripheral blood and in the placental tissues. One of the effects of oxidative stress is a disturbance of the metabolism of fatty acids, which leads to the initiation of the apoptotic cascade, the death of trophoblast cells and, as a result, tissue or organ dysfunction, promoting to the development of a pathological condition.

However, an analysis of the current literature indicates insufficient information on this problem in the villous chorion of the placenta in CMV infection.

Aims. To study the relationship between the oxidative stress development and fatty acid imbalance in apoptosis of trophoblast cells during reactivation of CMV in the first trimester.

Material and methods. We examined peripheral blood, urine, a homogenate of the villous chorions from 35 pregnant women with CMV reactivation within 9–11 weeks of pregnancy and from 30 pregnant women without CMV of the same gestation period. We studied levels of IgM and IgG for cytomegalovirus, low-avid IgG antibodies to cytomegalovirus (avidity index), phospholipase A2 content, fatty acid content, number of apoptotic trophoblast cells, fatty acid peroxide content and catalase activity. Sampling and analysis of material from pregnant women was conducted in 2016–2018.

Results. The reactivation of CMV in the first trimester of pregnancy led to an increase content in the phospholipase A2 in villous chorion by 2.5 times, by 1.5 times of fatty acid peroxides, 1.5 times arachidonic acid, palmitic acid by 1.3 times, number of trophoblast cells in a state of apoptosis by 4.7 times and decrease catalase activity by 1.44 times.

Conclusion. As a result of the study, cytomegalovirus-dependent induction of oxidative stress and imbalance of fatty acids triggering apoptosis of trophoblast cells was identified. Increased apoptosis initiates inflammation and destructive processes in the early placenta.

Key words: oxidative stress, fatty acids, apoptosis, placenta, cytomegalovirus infection

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 18–24. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.2

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время установлено, что неотъемлемым звеном патогенетической цепи развития многочисленных осложнений беременности является окислительный стресс [1]. Беременность сама по себе ассоциирована с окислительным стрессом и даже при её физиологическом течении повышает нагрузку на антиоксидантные системы. При нормальном течении беременности сохраняется равновесие между окислительной агрессией и антиоксидантной защитой (АОЗ) [2]. Дезадаптация антиоксидантных ресурсов с дисбалансом между про-оксидантами и антиоксидантами наблюдается при беременности, осложнённой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [3]. Кроме того, окислительный стресс может быть причиной возникновения апоптоза в различных тканях, в том числе клеток трофобласта [4]. При этом клетки, имеющие дефекты АОЗ, наиболее чувствительны к воздействиям, вызывающим их запрограммированную гибель [5]. Показано, что жирные кислоты могут выступать как индукторами апоптоза, в случае высокого содержания во внеклеточном пространстве [6], так и ингибировать данный процесс в плаценте [7]. При исследовании зрелых плацент женщин с ЦМВ-инфекцией было установлено увеличение уровня апоптоза по сравнению с нормой на фоне изменения содержания пальмитиновой кислоты [8, 9]. Однако анализ современной литературы свидетельствует о недостаточности сведений по данной проблеме в ворсинчатом хорионе плаценты при ЦМВ-инфекции.

Таким образом, актуальным является исследование взаимосвязи развития оксидативного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза клеток плаценты у беременных женщин с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре гестации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь развития окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза клеток трофобласта при обострении ЦМВ-инфекции в первом триместре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу случай-контроль.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились лабораторно подтверждённое обострение ЦМВ-инфекции на сроке 9–11 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путём.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизи оболочки шейки матки.

Условия проведения

Обследование беременных и набор материала проводилось на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Биохимические и гистохимические исследования были выполнены на базе лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов, не выявлено.

Продолжительность исследования

Обследование беременных женщин и набор материала проводились в период 2016–2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Забор периферической крови осуществляли из локтевой вены утром натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом и без него в количестве 5 мл.

Забор плацентарного материала для приготовления гомогената проводился в течение 10–15 минут после проведения медицинских аборт на сроке 9–11 недель беременности.

Для исследования использовали соскобы с буккального эпителия, содержимое цервикального канала, мочу.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты исследования уровня антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности).

При исследовании гомогената ворсинчатого хориона получены результаты содержания фосфолипазы A2; пальмитиновой и арахидоновой кислот, гидроперекисей липидов, каталазы, уровень апоптоза клеток трофобласта.

Кроме того, в результате обработки крови, мочи, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены результаты на наличие ДНК ЦМВ.

Дополнительных исходов исследования нет.

Методы регистрации исходов

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Измерение содержания фосфолипазы A2 с использованием наборов реактивов фирмы «Саутман chemical», (США). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Выделение мононуклеарных клеток крови проводили с использованием раствора фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл) (ООО «НПО ДНК-технология», Россия) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Полученные мононуклеарные клетки хранили в течение 1 месяца при температуре минус 20 °С.

Утренняя порция мочи собиралась в стерильный контейнер объемом 60 мл. Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объемом 0,5 мл.

Гидроперекиси липидов в ворсинчатом хорионе выявляли по методу Винклера – Шульца с использованием в качестве субстрата *p*-амино-*N,N*-диметилфенилендиамин на парафиновый срез после фиксации 4%-ным раствором параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) [10], каталазу – по Леггу и Вуду [11]. Гистологические препараты анализировали с помощью программы Scion (США) на цифровом микроскопе MEIJI (Япония).

Забор плацентарного материала для приготовления гомогената проводился в течение 10–15 минут после проведения медицинских аборт на сроке 9–11 недель беременности. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов, отмытые кусочки плаценты слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме, равном изначальной массе ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при –20 °С в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при –20 °С.

Для приготовления криостатных срезов кусочки тканей ворсинчатого хориона замораживали и изготавливали на криостате.

Пальмитиновую и арахидоновую жирные кислоты изучали методом газожидкостной хроматографии по Carren [12]. Уровень апоптоза оценивали на гистологических препаратах по метке концов фрагментов ДНК по ISEL-методу (*in situ* end-labeling) в клетках трофобласта. Подсчёт проводили на 2000 ядер.

Этическая экспертиза

Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении пациентов в одну из групп исследования. Обследование проводили с учётом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правилам клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД, протокол № 132 от 11.01.2019 г.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета «Statistica 6.0» (США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проверку гипотезы о соответствии совокупностей количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (*M*) и стандартной ошибки (*m*). Для определения значимости различий использовался непарный параметрический критерий Стьюдента. Принимались во внимание *p* < 0,05; 0,01; 0,001. В том случае, когда нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась, использовались непараметрические критерии Колмагорова – Смирнова и Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Обследовано 35 беременных женщин с обострением ЦМВ-инфекции на сроке 9–11 недель беременности (средний возраст – 25,2 ± 0,21 года) и беременные без таковой патологии на тех же сроках гестации (*n* = 30), (возраст – 24,8 ± 0,30 года, составившие группу контроля).

Основные результаты исследования

Общезвестно, что окислительный стресс играет важную роль в развитии эмбриона, имплантации, процессах плацентации, развитии плода и родового акта. Ранее мы установили, что ЦМВ-инфекция ассоциирована с окислительным стрессом в период беременности [3]. Логично предположить, что в данных условиях будет наблюдаться активация процессов свободно-радикального окисления и липопероксидации в ранней плаценте, пролонгирующих окислительный стресс.

Триггерным компонентом окислительного стресса в клетках является увеличение фосфолипазной активности, вызывающей гидролиз фосфолипидов мембран и образование свободной арахидоновой кислоты – эндогенного активатора процессов липопероксидации. В ходе исследования в гомогенате ворсинчатого хориона установлено увеличение в основной группе содержания фосфолипазы A2 в 2,5 раза (*p* < 0,001) и арахидоновой кислоты в 1,5 раза (*p* < 0,001) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Показатели содержания фосфолипазы A2, пальмитиновой и арахидоновой кислот, каталазы, число клеток трофобласта в апоптозе в основной и контрольной группах ($M \pm m$)

Table 1

The content of phospholipase A2, palmitic and arachidonic acids, catalase, the number of trophoblast cells in apoptosis in the main and control groups ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Основная группа ($n = 35$)
Фосфолипаза A2, нг/мл	$0,26 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,04$; $p < 0,001$
Арахидоновая кислота, %	$3,80 \pm 0,28$	$5,50 \pm 0,18$; $p < 0,001$
Пальмитиновая кислота, %	$26,3 \pm 0,30$	$34,50 \pm 0,46$; $p < 0,001$
Каталаза, усл. ед.	$35,8 \pm 2,12$	$24,9 \pm 2,01$; $p < 0,001$
Число клеток трофобласта в апоптозе	$1,5 \pm 0,09$	$7,0 \pm 0,002$; $p < 0,001$

Примечание. n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

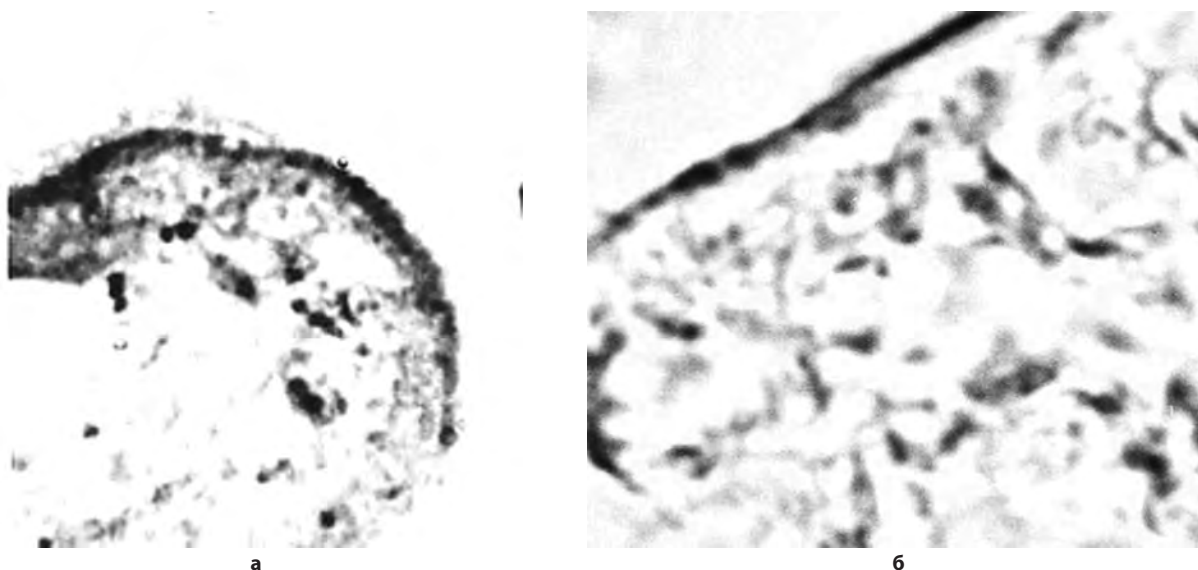


Рис. 1. Ворсинчатый хорион (9 недель беременности). Реакция по Винклеру – Шульце. Увеличение 15×20 . **а** – обострение ЦМВ-инфекции на сроке беременности 7 недель, интенсивная реакция на гидроперекиси липидов; **б** – контрольная группа, реакция на гидроперекиси липидов выражена слабо.

Fig. 1. Villous chorion (9 weeks of pregnancy). Winkler – Schulz reaction. Magnification 15×20 . **a** – exacerbation of CMV-infection at gestational age of 7 weeks, intensive reaction to lipid hydroperoxides; **b** – control group, the reaction to lipid hydroperoxides is weak.

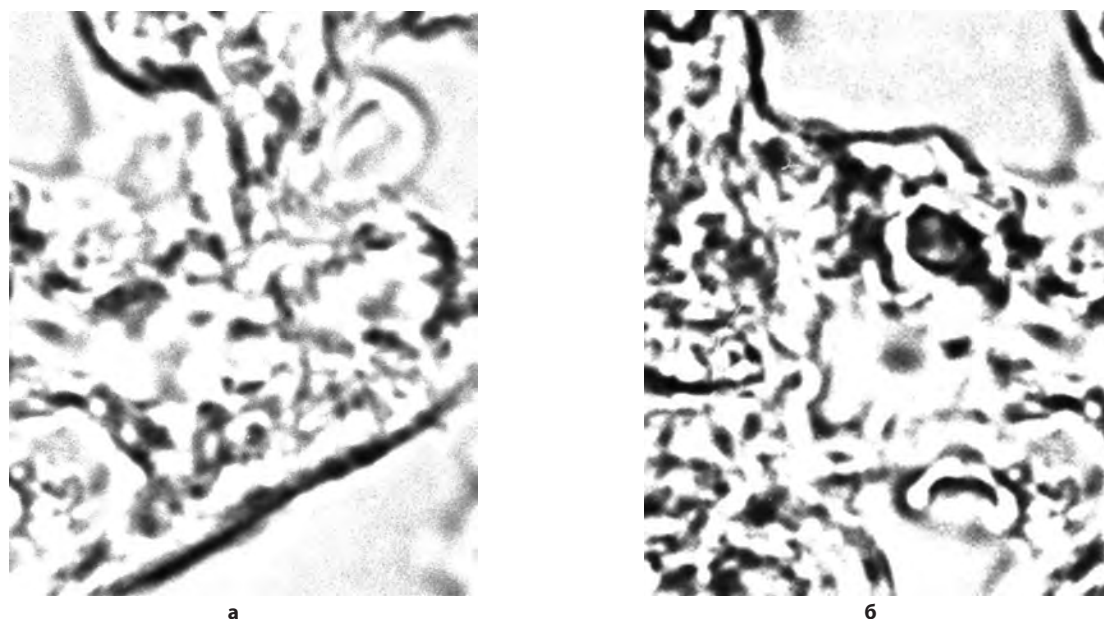


Рис. 2. Ворсинчатый хорион (9 недель беременности). Реакция по Леггу и Вуду. Увеличение 15×20 . **а** – обострение ЦМВ-инфекции на сроке беременности 7 недель, гистохимическая реакция на каталазу; **б** – контрольная группа, гистохимическая реакция на каталазу.

Fig. 2. Villous chorion (9 weeks of pregnancy). Legg – Wood reaction. Magnification 15×20 . **a** – exacerbation of CMV-infection at gestational age of 6 weeks, histochemical reaction to catalase; **b** – control group, histochemical reaction to catalase.

На гистологических препаратах ворсинчатого хориона основной группы выявлено увеличение интенсивности реакции на гидроперекиси липидов (рис. 1а), продукты которых преимущественно локализовались на наружной мембране трофобласта, по сравнению с контрольной группой (рис. 1б), что свидетельствовало об активации процессов липопероксидации и генерации активных форм кислорода, изменяющих мембранные свойства тканей плаценты.

На дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ в формируемой плаценте основной группы указывало уменьшение интенсивности гистохимической реакции на каталазу (рис. 2а) по сравнению с контрольной группой (рис. 2б). При расчёте цитофотометрических показателей уровень каталазы в основной группе был снижен в 1,44 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

При исследовании содержания в гомогенате ворсинчатого хориона основной группы пальмитиновой кислоты, которая обладает высокой липотоксичностью и через промежуточные продукты поддерживает каскад окислительных реакций, выявлено увеличение её содержания в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Следовательно, обострение ЦМВ-инфекции на сроке гестации 9–11 недель характеризуется нарушением баланса в плаценте системы ПОЛ–АОЗ и накоплением в клетках трофобласта эндогенных арахидоновой и пальмитиновой кислот, опосредующих сигналинг каспазного пути апоптоза.

Данный факт подтверждался иммуногистохимическим исследованием парафиновых срезов ворсинчатого хориона по ISEL-методу, в ходе которого в основной группе выявлялся высокий уровень апоптоза (рис. 3). При этом в большинстве случаев была отмечена конденсация хроматина в плотный, примыкающий к оболочке ядра полукруг. В отдельных наблюдениях отмечалась более выраженная конденсация хроматина, тем самым практически всё ядро окрашивалось продуктом гистохимической реакции.

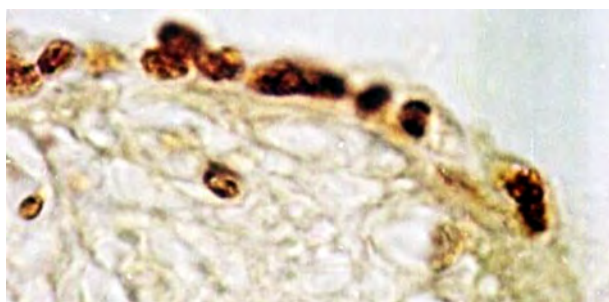


Рис. 3. Ворсинчатый хорион (9 недель беременности). Обострение ЦМВ-инфекции на сроке беременности 7 недель. Клетки трофобласта находятся в состоянии апоптоза. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение 40×100.

Fig. 3. Villous chorion (9 weeks of pregnancy). Exacerbation of CMV-infection at gestational age of 7 weeks. Trophoblast cells are in a state of apoptosis. Immunohistochemical reaction. Magnification 40×100.

Цитофотометрические показатели уровня апоптоза клеток трофобласта в основной группе превышали таковые значения в контрольной группе 4,7 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В условиях обострения ЦМВ-инфекции на сроке 9–11 недель беременности окислительный стресс и дисбаланс жирных кислот в ранней плаценте инициируют апоптоз, воспаление и деструктивные процессы в плаценте.

Обсуждение основного результата исследования

Развитие окислительного стресса в плаценте при обострении ЦМВ-инфекции на сроке гестации 9–11 недель беременности связано с усилением процессов липопероксидации, фосфолипазной активности и дефицитом антиокислительных ферментов, что проявляется увеличением содержания эндогенных арахидоновой и пальмитиновой кислот, усиливающих окислительный стресс и продукцию активных форм кислорода. Согласно исследованиям В.М. Прокопенко [13], увеличение содержания гидроперекисей липидов изменяет метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, что уменьшает продукцию простагландина и увеличивает отношение тромбоксан A_2 /простагландин I_2 . Изменение доли тромбоксана A_2 способно провоцировать вазоспазм с нарастанием плацентарной ишемии, увеличением клеточных повреждений и усилением окислительного стресса. Наши исследования показали, что инициация окислительных процессов в ранней плаценте при обострении ЦМВ-инфекции поддерживается низким уровнем каталазной активности [14], что приводит к гиперпродукции гидроперекисей липидов, трансформирующих поверхность фетоплацентарного барьера.

Следует указать, что молекулярные механизмы реализации апоптоза клеток определяются не только действием свободно-радикальных молекул, но и сигнальной передающей системой липидной природы, включающей арахидоновую и пальмитиновую кислоты.

Установленное нами увеличение уровня апоптоза ранней плаценты при обострении ЦМВ-инфекции, по-видимому, является результатом действия пальмитиновой кислоты на мембрану эндоплазматического ретикула (ЭР), что вызывает, как показывают исследования [15], модуляцию липидных компонентов и создаёт неблагоприятную среду для правильной ориентации белка. Согласно W. Guo et al. [16], пальмитиновая кислота может вызывать ЭР-стресс, связанный с повышенной экспрессией проапоптотического транскрипционного фактора CHOP и активацией Akt. По данным Zhang Y. et al. [17], пальмитиновая кислота индуцирует каспазу-3 и апоптоз, что подтверждается более ранними нашими исследованиями [8]. Механизм, с помощью которого пальмитиновая кислота вызывает ЭР-стресс, может быть связан с TNF-индуцированным апоптозом, реализуемым через активацию ядерного фактора транскрипции NK-kB [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлена ЦМВ-зависимая индукция окислительного стресса и дисбаланс жирных кислот, запускающих апоптоз клеток трофобласта. Увеличение уровня апоптоза в ранней плаценте инициирует воспаление и деструктивные процессы.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счёт средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duhig K, Chapell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med*. 2016; 9(3): 113-116. doi: 10.1177/1753495X16648495
2. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н. Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений. *Медицинский алфавит*. 2018; 2(13): 26-30.
3. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 54: 66-69.
4. Murata M, Fukushima K, Takao N, Seki H, Takeda S, Wake N. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J Reprod Dev*. 2013; 59(1): 7-13. doi: 10.1262/jrd.2012-053
5. Ховхаева П.А., Красный А.М., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А., Ганичкина М.Б., Амираслов Э.Ю. и др. Апоптоз в плаценте при преэклампсии. *Медицинский совет*. 2016; 2: 102-103.
6. Listenberg LL, Han X, Lewis SE, Cases S. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *PNAS*. 2003; 100: 3077-3082. doi: 10.1073/pnas.0630588100
7. Wietrak E, Kamiński K, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Effect of Docosahexaenoic acid on apoptosis and proliferation in the placenta: preliminary report. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 482875. doi:10.1155/2015/482875
8. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Степень выраженности апоптоза в ядрах синцитиотрофобласта ворсин плаценты при герпес-вирусной инфекции. *Морфология*. 2009; 135(1): 45-48.
9. Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Дорофиев Н.Н. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2017; 1: 11-14.
10. Лилли Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия*. М.: Мир; 1969.
11. Гайер Г. *Электронная гистохимия*. М.: Мир; 1973.
12. Carren JP, Dubacq JP-J. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *Chromatography*. 1978; 151(3): 384-390.
13. Прокопенко В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004; 4: 31-36.
14. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int Hindawi*. 2014; 2014: 761264. doi: 10.1155/2014/761264
15. Ota T, Gayet C, Ginsberg H.N. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest*. 2008; 118(1): 316-332. doi: 10.1172/JCI32752
16. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induced endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L-1 and rat primary preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(2): E576-586. doi: 10.1152/ajpendo.00523.2006
17. Zhang Y, Yang X, Shi H, Dong L, Bai J. Effect of α -linolenic acid on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of

palmitic acid lipotoxicity in primary rat hepatocytes. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 122-127. doi: 10.1186/1476-511X-10-122

REFERENCES

1. Duhig K, Chapell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med*. 2016; 9(3): 113-116. doi: 10.1177/1753495X16648495
2. Uspenskaya YuB, Sheptulin AA, Kuznetsova IV, Goncharenko NV, Gerasimov AN. Role of antioxidant defense disorders during intrahepatic cholestasis of pregnant women and development of gestational complications. *Meditsinskiy alfavit*. 2018; 2(13): 26-30. (In Russ.)
3. Ishutina NA, Dorofienko NN. Lipid peroxidation in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 54: 66-69. (In Russian)
4. Murata M, Fukushima K, Takao N, Seki H, Takeda S, Wake N. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J Reprod Dev*. 2013; 59(1): 7-13. doi: 10.1262/jrd.2012-053
5. Khovkhaeva PA, Krasnyy AM, Tyutyunik NV, Sergunina OA, Ganichkina MB, Amiraslov EYu, et al. Apoptosis in the placenta with preeclampsia. *Meditsinskiy sovet*. 2016; 2: 102-103. (In Russ.)
6. Listenberg LL, Han X, Lewis SE, Cases S. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *PNAS*. 2003; 100: 3077-3082. doi: 10.1073/pnas.0630588100
7. Wietrak E, Kamiński K, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Effect of Docosahexaenoic acid on apoptosis and proliferation in the placenta: preliminary report. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 482875. doi:10.1155/2015/482875
8. Lutsenko MT, Andrievskaya IA. The degree of apoptosis in syncytiotrophoblast nuclei placental villi with herpes viral infections. *Morfologiya*. 2009; 135(1): 45-48. (In Russ.)
9. Ishutina NA, Lutsenko MT, Dorofienko NN. The role of palmitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2014; 1: 11-14. (In Russ.)
10. Lilli P. *Pathohistological technique and practical histochemistry*. M.: Mir; 1969. (In Russ.)
11. Gayer G. *Electronic histochemistry*. M.: Mir; 1973. (In Russ.)
12. Carren JP, Dubacq JPJ. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *Chromatography*. 1978; 151: 384-390.
13. Prokopenko VM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2004; 4: 31-36. (In Russ.)
14. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int Hindawi*. 2014; 2014: 761264. doi: 10.1155/2014/761264
15. Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest*. 2008; 118(1): 316-332. doi: 10.1172/JCI32752
16. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induced endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L-1 and rat primary preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(2): E576-586. doi: 10.1152/ajpendo.00523.2006
17. Zhang Y, Yang X, Shi H, Dong L, Bai J. Effect of α -linolenic acid on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of palmitic acid lipotoxicity in primary rat hepatocytes. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 122-127. doi: 10.1186/1476-511X-10-122

Сведения об авторах

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», тел. (4162) 77-28-15, e-mail: ishutina-na@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-1024-1532

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>
Довжикова Инна Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: dov_kova100@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8938-3594>
Дорофиев Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: dorofienko-nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7467-4652>
Гориков Игорь Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: gia_5908@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Information about the authors

Natalia A. Ishutina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, tel.: (4162) 77-28-15, e-mail: ishutina-na@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>
Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>
Inna V. Dovzhikova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: dov_kova100@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8938-3594>
Nikolay N. Dorofienko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer of the Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7467-4652>
Igor N. Gorikov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer of the Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: gia_5908@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Информация о вкладе авторов:

Ишутина Н.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста
 Андреевская И.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование
 Довжикова И.В. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных
 Гориков И.Н. – сбор и обработка материала
 Дорофиев Н.Н. – сбор и обработка материала

Статья получена: 23.01.2019. Статья принята: 06.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
 Received: 23.01.2019. Accepted: 06.03.2019. Published: 26.04.2019.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы)

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Енисеева Елена Сергеевна, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

Резюме

Цирроз печени сопровождается сложными нарушениями гемостаза с увеличением риска как геморрагических, так и тромботических осложнений. Снижение синтеза коагуляционных белков, таких как факторы II, VII, IX, X и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений. Нарушение синтеза антикоагулянтов: протеина C, протеина S, антитромбина III сопровождается усилением генерации тромбина, что ведёт к прокоагулянтному статусу, увеличению риска венозных тромбозов, тромбоэмболии лёгочной артерии, а также тромбоза воротной вены. Активация коагуляционного каскада не только повышает риск тромбозов, но и играет большую роль в повреждении печени, способствуя прогрессированию фиброза. Цирроз печени увеличивает риск тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений необходимы антикоагулянты. Однако большие проспективные исследования эффективности антикоагулянтной терапии у больных с циррозом отсутствуют. Недостаточно данных о безопасности антикоагулянтной терапии при циррозе. Имеются трудности мониторингирования антикоагуляции при применении антагонистов витамина K и низкомолекулярных гепаринов.

В обзоре представлены имеющиеся данные по применению варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и прямых оральных антикоагулянтов у больных с циррозом печени, свидетельствующие о необходимости профилактики венозных тромбозов у больных с факторами риска, возможности предупреждения декомпенсации цирроза, снижения частоты кардиоэмболических инсультов при фибрилляции предсердий у больных циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени; тромбозы, тромбоэмболии, антикоагулянты

Для цитирования: Енисеева Е.С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 25-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review)

Eniseeva E.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Elena S. Eniseeva, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru

Abstract

Liver cirrhosis is accompanied by complex hemostatic disorders with an increase in the risk of both hemorrhagic and thrombotic complications. Reduced coagulation protein synthesis, such as factors II, VII, IX, X and thrombocytopenia are associated with an increased risk of bleeding. Reducing the synthesis of such anticoagulants as protein C, protein S, antithrombin III is accompanied by increased generation of thrombin, which leads to procoagulant status, increased risk of venous thrombosis, pulmonary embolism, and portal vein thrombosis. Activation of the coagulation cascade increases the risk of thrombosis, and also plays an important role in liver damage, contributing to the progression of fibrosis. Cirrhosis increases the risk of thromboembolic complications of atrial fibrillation.

Anticoagulants are necessary for the prevention of thrombosis and thromboembolic complications. However, there are no large prospective studies. There is insufficient data on the safety of anticoagulant therapy in cirrhosis. There are difficulties in monitoring anticoagulation in the application of vitamin K antagonists and low molecular weight heparins. The review presents the available data on the use of warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparins and direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis, indicating the need for prevention of venous thrombosis

in patients with risk factors, the possibility of preventing decompensation of cirrhosis, reducing the frequency of cardioembolic strokes in patients with atrial fibrillation.

Key words: liver cirrhosis, thrombosis, thromboembolism, anticoagulants

For citation: Eniseeva E.S. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 25-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.3

Печень играет важную роль в коагуляционном каскаде. Цирроз печени сопровождается сложными нарушениями гемостаза. Снижение синтеза коагуляционных белков, таких как факторы II, VII, IX, X и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [1, 2]. Однако связь между поражением печени и прокоагулянтной и антикоагулянтной системами многообразная и комплексная [2, 3, 4]. Представление о том, что при циррозе антикоагулянтный статус защищает больных от тромбозов и тромбоземболий, является ошибочным [5]. Больные с циррозом печени имеют повышенный риск венозных тромбозов, в том числе воротной вены [6, 7].

При циррозе наблюдается снижение синтеза антикоагулянтов: протеина С, протеина S, антитромбина III [1, 7, 8]. Частичный дефицит антикоагулянтов сопровождается усилением генерации тромбина, что совместно со снижением уровня протеина С и антитромбина ведёт к прокоагулянтному статусу [7, 9].

Установлено, что активация коагуляционного каскада не только повышает риск тромбозов, но и играет большую роль в повреждении печени, способствуя прогрессированию фиброза [4, 10]. Ускорение фиброгенеза связывают с активацией звездчатых клеток печени, вызванную тромбином через влияние на PAR-1 рецепторы [10].

Нарушение синтеза прокоагулянтных протеинов в печени ведёт к удлинению протромбинового времени и активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ). Однако это плохо коррелирует с риском кровотечений при хронических заболеваниях печени, что связано с неспособностью этих тестов отражать дисбаланс эндогенных прокоагулянтов и антикоагулянтов [5], тест генерации тромбина лучше отражает их взаимодействие [7]. A. Türodi et al. обнаружили нарушения теста генерации тромбина у больных с циррозом, что свидетельствовало о снижении уровня прокоагулянтных факторов [1]. При модификации теста добавлением тромбомодулина, показатели нормализовались. Модифицированная методика позволяет оценить взаимодействие прокоагулянтных факторов и системы протеина С [1]. Нарушения генерации тромбина в плазме больных с хроническими заболеваниями печени может быть обусловлено также резистентностью к антикоагулянтному действию тромбомодулина [9]. При циррозе в отличие от других коагуляционных факторов увеличивается уровень фактора VIII, что обусловлено его синтезом не гепатоцитами, а эндотелиальными клетками. Наблюдается корреляция уровня фактора VIII с резистентностью к тромбомодулину в тесте генерации тромбина [5].

Частота тромбоземболии лёгочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен (ТГВ) у больных с циррозом печени составляет 0,5–6,3 % и пациенты с циррозом не демонстрируют снижения риска ТЭЛА/ТГВ в сравнении с больными без цирроза [3, 11, 12]. Наибольшая частота 6,3 % отмечалась в группе, включавшей 190 пациентов с циррозом печени при наблюдении в течение 7 лет. Среди больных с классом А по Child – Pugh частота тромбозов

составила 4,2 %; с классом В – 4,6 %; с классом С – 8 %. Увеличение международного нормализованного отношения (МНО) не ассоциировалось со снижением риска венозных тромбозов [12]. Стратификация риска ТГВ и ТЭЛА у госпитализированных больных нехирургического профиля по шкале Падуа позволяет предсказывать тромбозы у больных с хроническими заболеваниями печени так же, как в общей популяции [13].

В датском популяционном исследовании выявлено увеличение относительного риска ТЭЛА у больных с циррозом печени в 1,7 раза в сравнении с общей популяцией [14]. Wu H. et al. обнаружили увеличение относительного риска венозных тромбозов/ТЭЛА у больных с циррозом до 45 лет в сравнении с больными без цирроза в большом исследовании госпитализированных больных, тогда как у пациентов старше 45 лет увеличения риска не отмечалось, что может отражать влияние факторов риска, связанных с возрастом [15]. 30-дневная смертность у больных с циррозом и венозным тромбозом выше, чем у больных с венозными тромбозами без цирроза [14].

Отмечается связь риска венозных тромбозов с уровнем альбумина: пациенты с низким уровнем альбумина имеют более высокий риск. Низкий уровень альбумина отражает нарушение синтетической функции печени, коррелирует с асцитом и снижением уровня эндогенных антикоагулянтов [16].

Другая категория тромботических осложнений, связанная с хроническими заболеваниями печени, – тромбозы мезентериальных сосудов, воротной вены и печёночных вен [7, 17, 18, 19]. Тромбоз воротной вены может наблюдаться как при хронических заболеваниях печени, так и без них, но является наиболее частым тромботическим осложнением у больных с циррозом [18]. Факторы, приводящие к развитию тромбоза воротной вены, многочисленны. Имеются противоречивые данные о роли тромбофилических генетических дефектов. F. Nery et al. исследовали Лейденскую мутацию и мутацию гена протромбина G20210A у 283 пациентов с циррозом печени, частота составила 3 и 5 % соответственно. Из 283 пациентов неокклюзивный, окклюзивный и вариабельный тромбоз воротной вены наблюдался у 25, 11 и 31 пациентов. Авторы не выявили ассоциации Лейденской мутации и мутации гена протромбина G20210A с тромбозом воротной вены [OR 1,84 (95% ДИ: 0,68-4,98) ($p = 0,23$)] или прогрессированием поражения печени [OR 0,64 (95% ДИ: 0,27–1,56) ($p = 0,33$)] [19]. В Роттердамском исследовании Лейденская мутация или мутация гена протромбина G20210A ассоциировались с двукратным увеличением риска фиброза печени, у лиц с не 0 группой крови увеличение риска было ещё более выраженным [20].

Предполагалось, что неселективные бета-блокаторы могут способствовать тромбозу воротной вены за счёт снижения скорости портального кровотока. Большое лонгитюдное исследование не подтвердило, что применение этой группы препаратов является независимым фактором риска тромбоза воротной вены [19].

Локальные факторы (интраабдоминальная хирургия, инфекции, воспалительные заболевания органов брюшной полости) являются доказанными факторами риска для тромбоза воротной вены в целом [21], однако степень их влияния при циррозе не установлена [19].

Частота применения антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов при хронических заболеваниях печени значительно ниже, чем в других группах [12, 22]. Исследования применения антикоагулянтов у больных с циррозом печени и риском венозных тромбозов дают противоречивые результаты. Некоторые из них не показали различий в частоте венозных тромбозов у больных, получающих и не получающих антикоагулянты [23] или при применении медикаментозной, механической профилактики и без неё [24]. Другие выявили снижение частоты венозных тромбозов при медикаментозной профилактике [25]. Факторами риска венозных тромбозов у госпитализированных в стационар больных с циррозом печени являются активный злокачественный процесс, травма, оперативное вмешательство во время госпитализации, венозные тромбозы в анамнезе [25]. Наличие цирроза не должно быть причиной для отказа от профилактики венозных тромбозов у больных с факторами риска [6, 13, 17, 25].

Необходимы проспективные исследования для оценки пользы профилактического применения антикоагулянтов у госпитализированных больных и определения режима профилактики. Если антикоагулянты противопоказаны, необходима механическая профилактика [26].

Данные о мониторинговании при применении полной дозы антикоагулянтов для лечения ограничены. Рекомендации основаны на экстраполяции данных исследований, оценивающих лечение тромбозов спланхических вен. Режим дозирования не определён, так как мониторинг антикоагулянтного эффекта при хронических заболеваниях печени неадекватно [27].

Подбор дозы варфарина по МНО затруднён, так как при циррозе нередко наблюдается исходное увеличение МНО, что ограничивает его использование для контроля, обеспечения эффективности и безопасности терапии. [3, 5, 21]. МНО не должно применяться для оценки риска кровотечения [3]. Оценка анти-Ха активности не позволяет определять адекватность антикоагулянтного эффекта низкомолекулярных гепаринов у больных с циррозом печени. Низкий уровень антитромбина в плазме больных ограничивает образование комплекса НМГ-антитромбин-Ха и анти-Ха активность [7, 28]. Неправильная оценка анти-Ха активности ведёт к неоправданному увеличению дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [7, 28]. Возможно, что больные с циррозом более чувствительны к нефракционированному гепарину (НФГ) [29]. Предполагается, что добавление антитромбина восстанавливает корреляцию анти-Ха активности и дозы НМГ [7, 28, 29].

Необходимы исследования для оценки влияния режимов и доз антикоагулянтов на коагуляционные параметры у больных с циррозом и определения целевых уровней при мониторинговании антикоагулянтного эффекта препаратов [21].

Антикоагулянтная терапия при тромбозе воротной вены приводит к полной реканализации у 33–45 % больных с циррозом через 6 месяцев. Продолжение антикоагулянтной терапии ассоциируется с увеличением частоты реканализации, снижением частоты повторных тромбо-

зов и снижением прогрессирования тромбоза [28]. Нет рекомендаций о предпочтительном применении НМГ и антагонистов витамина К, но НМГ более безопасны при исходном увеличении МНО до начала антикоагулянтной терапии [30].

N.M. Intagliata et al. провели ретроспективный анализ данных применения антикоагулянтов с целью профилактики венозных тромбоэмболий у 235 больных с циррозом печени [31]. Из 1138 больных с циррозом, госпитализированных в стационар (не в отделение интенсивной терапии) с 2007 по 2010 г., профилактические дозы НФГ или НМГ получали 235 пациентов. Количество баллов по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease) составило 16,2 (95% ДИ 15,5–16,9). Желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 2,5 % больных, получавших антикоагулянты. Частота венозных тромбоэмболий составила 1,4 %. Ретроспективный характер исследования не позволяет оценить, как повлиял отбор больных для назначения антикоагулянтов на частоту кровотечений [31].

Другие исследования профилактики венозных тромбозов у больных с циррозом не выявили увеличения риска кровотечений на антикоагулянтах [24, 25, 31]. Высокий уровень МНО часто является основанием для отказа от антикоагулянтов. В ретроспективном исследовании Smith C.B. et al. при уровне МНО > 2,0 профилактика тромбоэмболий не проводилась у 52,8 % из 159 больных, антикоагулянты получали лишь 3,2 %, остальным проводилась механическая профилактика. Кровотечения при исходном уровне МНО > 2,0 наблюдались у 1 больного (0,6 %) на фоне антикоагулянтов и у 2 больных (1,3 %), не получавших антикоагулянты. При МНО 1,4–2,0 антикоагулянты (НФГ, НМГ или фондапаринукс) получали 17,5 % из 251 больного. Кровотечения у этих пациентов не наблюдались [24]. Reichert et al. обнаружили увеличение риска малых кровотечений при МНО более 1,5 [32].

В рандомизированном исследовании применение профилактической дозы эноксапарина 4 тыс. МЕ в день в течение 48 недель для профилактики тромбоза воротной вены оценено у 70 пациентов с циррозом класса В по Чайлду или С [33]. Контрольную группу составили больные без антикоагулянтов. Через 48 недель в группе эноксапарина случаев тромбоза воротной вены не было, тогда как в контрольной группе он развился у 16,6 % больных. Отмечалось снижение частоты печёночной декомпенсации (определяемой как развитие асцита, энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита или кровотечения, связанного с портальной гипертензией) в группе эноксапарина в сравнении с контрольной (11,7 % против 59,4 %). Влияние на печёночную декомпенсацию может быть связано как с предотвращением тромбоза воротной вены, так и с протективным эффектом на интестинальную микроциркуляцию [33].

Терапевтические дозы НФГ могут снижать гемоглобин и тромбоциты у больных с циррозом, снижение гемоглобина вероятно отражает кровотечения во время лечения, а снижение тромбоцитов может быть связано с гепарининдуцированной тромбоцитопенией [34]. Применение терапевтических доз НМГ в течение длительного периода безопасно, не сопровождается увеличением риска кровотечений [35, 36, 37, 38].

Рекомендовано применение бета-блокаторов или перевязка варикозно расширенных вен до назначения антикоагулянтов для профилактики кровотечения [21].

F. Cerini et al. оценивали влияние антикоагулянтов на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с циррозом и не обнаружили различий по смертности, необходимости трансфузий, длительности пребывания в стационаре в сравнении с больными без антикоагулянтов при одинаковой тяжести цирроза [39].

Варфарин замедляет развитие фиброза у прецирротических больных без увеличения риска кровотечений [40]. Профиль безопасности варфарина у прецирротических больных сравним с больными без хронических заболеваний печени [41]. Антифибротический эффект варфарина у пациентов с трансплантацией печени в связи с циррозом в исходе гепатита С показан в многоцентровом исследовании WAFT-C. Влияние варфарина на фиброз и портальную гипертензию способствует профилактике декомпенсации цирроза [41].

Прямые оральные антикоагулянты ингибируют один коагуляционный фактор (Ха или тромбин) [42]. Быстрое начало действия и отсутствие необходимости мониторинга являются преимуществами препаратов [42]. Клинические данные по применению прямых оральных антикоагулянтов у больных с циррозом ограничены, так как такие больные не включались в рандомизированные клинические исследования. Имеются лишь описания случаев и небольшие ретроспективные когортные исследования [43].

Дабигатран – прямой ингибитор тромбина, не выявлено различий по коагуляционным маркерам при его применении у больных с циррозом класса В по Чайлду – Пью и здоровыми контрольной группы [44]. Антикоагулянтный эффект *ин vitro* увеличивался с увеличением тяжести заболевания печени [29, 45]. Ривароксабан – ингибитор Ха фактора. D. Kubitz et al. выявили увеличение уровня препарата и удлинение протромбинового времени у пациентов с циррозом класса В по Чайлду – Пью после приёма единственной дозы [46]. Описан случай успешного лечения острого тромбоза воротной вены ривароксабаном [47]. N.M. Intagliata et al. сообщают о лечении 20 больных с циррозом классов А и В по Чайлду – Пью прямыми оральными антикоагулянтами. Основным показанием был тромбоз воротной вены. Больные получали ривароксабан или аписабан. Не отмечалось увеличения риска кровотечений в сравнении с больными с циррозом, получавшими традиционные антикоагулянты. Не наблюдалось гепатотоксичности [48]. Для оценки безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов при хронических заболеваниях печени необходимы большие проспективные исследования.

Профилактика тромбоэмболических осложнений оральными антикоагулянтами показана при наличии ≥ 1 баллов для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин по шкале CHA2DS2-VASc при неклапанной фибрилляции предсердий и независимо от других факторов риска при клапанной. Однако больные с циррозом печени исключались из многоцентровых исследований, доказавших эффективность оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий [49].

В Тайваньском исследовании показано, что больные с фибрилляцией предсердий и заболеваниями печени имеют больший риск тромбоэмболических осложнений, чем без них. Исследование выявило, что антитромбоцитарные препараты и антагонисты витамина К не снижают риск эмболических осложнений фибрилляции предсердий у больных с тяжёлыми заболеваниями печени

вне зависимости от риска по шкале CHA2DS2-VASC. Это позволяет предполагать, что склонность таких больных к тромбоэмболиям может быть связана с другими механизмами, чем количество тромбоцитов и уровень коагуляционных факторов. Возможен вклад снижения синтеза фибринолитических факторов, нарушения деградации тромботических факторов [50].

В ретроспективном анализе частоты инсульта и кровотечений у 321 больного, получавших варфарин, оказалось, что препарат увеличивал частоту больших кровотечений у больных с выраженным циррозом (класс В по Чайлду – Пью) и фибрилляцией предсердий и снижал частоту кардиоэмболических инсультов без увеличения риска кровотечений при циррозе класса А по Чайлду – Пью [51].

Опубликованы данные анализа проспективного observationalного многоцентрового исследования применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и фиброзом печени [52]. Исследование включало 2330 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших антагонисты витамина К (1297 больных) или прямые оральные антикоагулянты (1033 больных) [52]. Поражение печени определялось в соответствии с FIB-4 score. Высокий FIB-4 был у 129 (5,5 %) пациентов, 77 (5,9 %) из них получали антагонисты витамина К, 52 (5 %) – прямые оральные антикоагулянты ($p = 0,344$). Регрессионная модель Кокса показала, что FIB-4 ассоциирован с большими кровотечениями только у больных на антагонистах витамина К (ОР: 3,075, 95% ДИ 1,626–5,818, $p = 0,001$) [52]. В группе прямых оральных антикоагулянтов не было различий частоты кровотечений и сердечно-сосудистых событий в зависимости от фиброза печени [52].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложных нарушениях в системе гемостаза у больных с циррозом печени, риске венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий у данной категории больных, необходимости антикоагулянтной терапии с возможностью применения различных препаратов, таких как НМГ и прямые оральные антикоагулянты.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzani M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005; 41(3): 553-558. doi: 10.1002/hep.20569
2. Ponziani FR, De Stefano V, Gasbarr A. Viral Cirrhosis: an Overview of Haemostatic Alterations and Clinical Consequences. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2009; 1(3): e2009033. doi: 10.4048/mjhid.2009.033
3. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1064-1074. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026
4. Borensztajn K, von der Thüsen JH, Peppelenbosch MP, Spek CA. The coagulation factor Xa/protease activated receptor-2 axis in the progression of liver fibrosis: a multifaceted paradigm. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1-2): 143-153. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00980.x
5. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010; 52(1): 249-255. doi: 10.1002/hep.23653

6. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol*. 2017; 23(1): 13-21. doi: 10.3350/cmh.2016.0110
7. Hugenholtz GCG, Northup PG, Porte RJ, Lisman T. Is there a rationale for treatment of chronic liver disease with antithrombotic therapy? *Blood Reviews*. 2015; 29(2): 127-136. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.002
8. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (2): 147-156. doi: 10.1056/NEJMra1011170
9. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(9): 1994-2000. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03937.x
10. Anstee QM, Dhar A, Thursz MR. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35(8-9): 526-533. doi: 10.1016/j.clinre.2011.03.011
11. Gulley D, Teal E, Suvannasanka A, Chalasani N, Liang-punsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(11): 3012-3017. doi: 10.1155/2013/807526
12. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010; 137(5): 1145-49. doi: 10.1378/chest.09-2177
13. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014; 134(6): 1220-1223. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.031
14. Søgaard KK, Horváth-Puho E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen H. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(1): 96-101. doi: 10.1038/ajg.2008.34
15. Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(9): 800-805. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.014
16. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1524-1528. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x
17. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Grand Round: anticoagulation in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(6): 1313-1326. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.006
18. Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018; 23(2): 250-256. doi: 10.1097/MOT.0000000000000506
19. Nery F, Chevret S, Condat B de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015; 61(2): 660-667. doi: 10.1002/hep.27546
20. Plompen EP, Murad SD, Hansen BE, Loth DW, Schouten JN, Taimr P, et al. Prothrombotic genetic risk factors are associated with an increased risk of liver fibrosis in the general population: The Rotterdam Study. *J Hepatol*. 2015; 63(6): 1459-1465. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.026
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016; 64(1): 179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
22. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371(9610): 387-394. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0
23. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010; 137(5): 1145-1149. doi: 10.1378/chest.09-2177
24. Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med*. 2013; 8(10): 569-573. doi: 10.1002/jhm.2086
25. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(4): 375-382. doi: 10.1002/phar.1218
26. Pincus KJ, Tata AL, Watson K. Risk of venous thromboembolism in patients with chronic liver disease and the utility of venous thromboembolism prophylaxis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(6): 873-878. doi: 10.1345/aph.1Q726
27. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – possibilities and caveats. *J Hepatol*. 2013; 59(2): 358-366. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.027
28. Tripodi A, Primignani M, Braham S, Chantarangkul V, Clerici M, Moia M, et al. Coagulation parameters in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated sequentially with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(10): 1208-1213. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.027
29. Potte W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *Br J Haematol*. 2013; 163(5): 666-673. doi: 10.1111/bjh.12593
30. Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *International Journal of Hepatology*. 2012; 2012: 672986. doi: 10.1155/2012/672986
31. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014; 34(1): 26-32. doi: 10.1111/liv.12211
32. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolz JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(10): 1043-1049. doi: 10.1002/phar.1464
33. Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1253-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
34. Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, Putney DR, Monsour HP Jr. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit*. 2015; 37(1): 40-44. doi: 10.1097/FTD.0000000000000105
35. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(6): 448-451. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44
36. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado Á, et al. Efficacy and safety of anticoagulation of patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(7): 776-783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
37. Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(6): 686-691. doi: 10.3109/00365521.2012.674972
38. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(6): 1776-1780. doi: 10.1007/s10620-012-2548-y
39. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015; 62(2): 575-583. doi: 10.1002/hep.27783
40. Dhar A, Anstee Q, Sadiq S, Levene A, Goldin R, Thursz M. A role for anticoagulation in fibrogenesis: suppression of human

hepatic stellate cell contractility and liver fibrosis in vitro and vivo. *J Hepatol*. 2012; 56(2): S35-S36. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60095-6

41. Dhar A, Tschotzakis E, Brown R, Manousou P, Millson C, Aldersley M, et al. Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C (WAFT-C): results at one year. *J Hepatol*. 2015; 62: s268-s269. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30165-3

42. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(5): 1056-1065. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.303397

43. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastro*. 2016; 14(2): 247-256. doi: 10.1007/s11938-016-0092-0

44. Stangier J, Stahle H, Rathgen J, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48(12): 1411-1419. doi: 10.1177/0091270008324179

45. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg A, Meijers JCM, et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88390. doi: 10.1371/journal.pone.0088390

46. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(1): 89-98. doi: 10.1111/bcp.12054

47. Martinez M, Tandra A, Vuppalandhi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by non-traditional anticoagulation. *Hepatology*. 2014; 60(1): 425-426. doi: 10.1002/hep.26998

48. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(6): 1721-1727. doi: 10.1007/s10620-015-4012-2

49. Seung-Jun Lee, Jae-Sun Uhm, Jong-Youn Kim, Hui-Nam Pak, Moon-Hyoung Lee, Boyoung Joung. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *International Journal of Cardiology*. 2015; 180(1): 185-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.183

50. Lai H-C, Chien W-C, Chung C-H, Lee W-L, Wu T-J, Wang K-Y, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: A population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2016; 223: 829-837. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.297

51. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *International Journal of Cardiology*. 2018; 264: 58-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.097

52. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6): e005307. doi: 10.1161/JAHA.116.005307

Сведения об авторах

Енисеева Елена Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Information about the author

Elena S. Eniseeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Статья получена: 05.07.18. Статья принята: 09.10.18. Статья опубликована: 26.04.19.
Received: 05.07.18. Accepted: 09.10.18. Published: 26.04.19.

Клинический случай идиопатической интерстициальной пневмонии: экспертные подходы

Каретникова В.М.¹, Петрунько И.Л.^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ² ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (664075, г. Иркутск, ул. Байкальская, 206, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Каретникова Виктория Михайловна, e-mail: vik-karet@rambler.ru

Резюме

В статье описаны критерии экспертизы временной нетрудоспособности и установления группы инвалидности при идиопатических интерстициальных пневмониях на примере клинического случая неспецифической интерстициальной пневмонии с целью единообразной трактовки клиницистами и врачами-экспертами критериев стойких функциональных нарушений при разбираемой патологии органов дыхания и своевременности направления на медико-социальную экспертизу страдающих ею пациентов. Временная утрата трудоспособности обусловлена появлением у пациентов одышки, которая неуклонно прогрессирует и приводит к снижению толерантности к физической нагрузке. Наличие неблагоприятного прогноза при некоторых формах интерстициальных пневмоний предопределяет максимальный срок временной нетрудоспособности 4 месяца с последующим оформлением пациентов на медико-социальную экспертизу. Рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания не выделены в количественные критерии функциональных стойких нарушений организма для установления группы инвалидности в Приказе Минтруда России от 17 декабря 2015 г. № 1024н, что вызывает трудности при освидетельствовании. Ключевым признаком стойких нарушений функции дыхания признана дыхательная недостаточность, степень выраженности которой положена в её количественную градацию для признания гражданина инвалидом. Доступным верифицирующим методом диагностики дыхательной недостаточности, применяемым в целях медико-социальной экспертизы, на настоящее время является пульсоксиметрия. Морфологический вариант интерстициальной пневмонии, если проводилась гистологическая диагностика, или же предположительная нозологическая форма, диагностированная на основе комплекса клинко-рентгенологических данных, не имеют непосредственного влияния на результат освидетельствования; так же, как и не учитываются объём лекарственной терапии и ответ на неё для установления факта инвалидности.

Ключевые слова: идиопатическая интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, экспертиза временной нетрудоспособности, медико-социальная экспертиза, инвалидность

Для цитирования: Каретникова В.М., Петрунько И.Л. Клинический случай идиопатической интерстициальной пневмонии: экспертные подходы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 31-34. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.4

Clinical Case of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Expert Approaches

Karetnikova V.M.¹, Petrunko I.L.^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Head Bureau of Medical and Social Assessment in the Irkutsk Region (ul. Baykalskaya 206, Irkutsk 664075, Russian Federation)

Corresponding author: Viktoria M. Karetnikova, e-mail: vik-karet@rambler.ru

Abstract

The article describes the criteria for the examination of temporary disability and the establishment of a disability group for idiopathic interstitial pneumonia on the example of a clinical case of nonspecific interstitial pneumonia with a view to a uniform interpretation by clinical physicians and expert doctors of the criteria for persistent functional impairments in the case of respiratory organs and the timeliness of referring to medical and social examination of people suffering from it patients. Temporary disability is caused by the appearance of shortness of breath in patients, which is steadily progressing and leads to a decrease in exercise tolerance. The presence of an unfavorable prognosis in some forms of interstitial pneumonia predetermines the maximum period of temporary disability for 4 months with the subsequent registration of patients for medical and social examination. Restrictive dysfunction of external respiration is not singled out in quantitative criteria of functional persistent disorders of the body to establish the group of disability in the Order of the Ministry of Labor of Russia dated December 17, 2015 No. 1024n, which causes difficulties during the examination. A key sign of persistent respiratory function disorders is respiratory failure, the severity of which is put in its quantitative gradation for recognizing a citizen as disabled. Pulse oximetry is currently available as a verification method for the diagnosis of respiratory failure, which is used for medical and social expertise. The morphological variant of interstitial pneumonia, if histological diagnosis was performed, or the presumptive nosological form diagnosed on the basis of a complex of clinical and radiological data, do not have a direct impact on the result of the examination; just as the volume of drug therapy and the response to it are not taken into account in order to establish the fact of disability.

Key words: *idiopathic interstitial pneumonias, nonspecific interstitial pneumonia, examination of disability, medico-social, disability*

For citation: Karetnikova V.M., Petrunko I.L. Clinical Case of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Expert Approaches. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 31-34. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.4

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) до настоящего времени вызывают трудности как в их диагностике и лечении, так и в экспертизе трудоспособности и медико-социальной экспертизе. Критерии экспертизы временной нетрудоспособности (ЭВН) при многих конкретных нозологиях до сих пор четко не определены, в том числе при ИИП. Как пульмонологу, так и терапевту (или врачу общей практики, семейному врачу) при ведении пациентов с такой патологией приходится решать вопросы экспертизы, полагаясь на собственный опыт. Что и как должен специалист выявить и представить в качестве критериев временной и стойкой нетрудоспособности в действующих нормативно-правовых документах на сегодняшний день по ИИП не регламентировано, а потому рассмотрение данных вопросов представляет интерес для практики. Стандарт оказания специализированной медицинской помощи федерального уровня утвержден Приказом Минздрава РФ от 28 декабря 2012 года № 1594н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при интерстициальных заболеваниях лёгких (ИЗЛ)» только для модели пациента с впервые выявленным ИЗЛ и его обострением. Указанный стандарт в конкретных случаях не предопределяет сроки временной нетрудоспособности пациентов с ИИП и своевременность направления их на медико-социальную экспертизу (МСЭ). Приведённый нами клинический пример может послужить основой для проведения экспертизы временной нетрудоспособности пациентов, страдающих различными клинко-морфологическими вариантами этой нозологии.

Под термином ИИП объединены заболевания неизвестной этиологии, имеющие общую характерную клиническую черту в виде прогрессирующей одышки, чаще в сочетании с непродуктивным кашлем, наличием крепитации при аускультации и диффузных рентгенологических изменений в лёгких. Вентиляционные нарушения представлены преобладающим рестриктивным паттерном. Отдельные формы ИИП выделены в связи с разнообразием их патоморфологии. Действующая классификация ИИП, разработанная в 2002 г. Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (ATS/ERS) [1–5], предусматривает следующие формы: идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ), десквамативную интерстициальную пневмонию, острую интерстициальную пневмонию, неспецифическую интерстициальную пневмонию (НИП), криптогенную организующуюся пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальными заболеваниями лёгких. С 2013 г. ATS/ERS [4, 5], разделяет ИИП на большие и малые, к первым отнесена и НИП. НИП с ИЛФ встречаются чаще других форм и примерно в равных долях от всех ИИП, однако истинная эпидемиологическая ситуация неизвестна, так как пересмотр гистологических препаратов в некоторых исследованиях показал, что до 43 % случаев НИП принималась за ИЛФ. Предсказываемая частота НИП предположительно до 40 на 100 тыс. населения [1]. Но далеко не в каждом клиническом случае имеется воз-

можность выполнить «золотой стандарт» диагностики и провести биопсию лёгких, что связано как с техническими и кадровыми ресурсами конкретного учреждения здравоохранения, так и с состоянием пациента. В некоторых случаях клинический вариант ИИП диагностируется предположительно по комплексу имеющихся рентгенологических и клинических симптомов [8, 9], но это не должно ограничивать врача в своевременной адекватной терапии и экспертизе трудоспособности, в том числе в направлении на МСЭ. Для таких вариантов ИИП, как НИП показаны хороший ответ на глюкокортикостероидную (ГКС) терапию и более благоприятный прогноз для жизни, чем при других формах, в том числе и при ИЛФ.

Приводим клинический пример ИИП. Пациентка Т.Я., 1944 г.р., с 64-летнего возраста отмечает появление ежедневного непродуктивного кашля, а спустя 3–4 года стала беспокоить нарастающая одышка, в связи с чем обратилась в поликлинику по месту жительства. Рентгенограмма лёгких при обращении к терапевту была с обогащённым лёгочным рисунком. Однако прогрессирующая одышка и выслушивание крепитации с обеих сторон в нижних отделах лёгких при осмотре побудили провести компьютерную томографию лёгких, которая выявила двусторонние ретикулярные изменения и феномен «матового стекла». Пациентка была направлена к пульмонологу с предварительным диагнозом ИИП. Исследование функции внешнего дыхания выявило рестриктивные нарушения: жизненная ёмкость лёгких при первичном обследовании составила 57 %, форсированная жизненная ёмкость – 50 %, что совместно с возрастом пациентки ограничило возможность проведения биопсии лёгкого. Курс терапии преднизолоном (1 мг/кг массы тела) оказался неэффективен, в виду чего пациентке была назначена цитостатическая (метотрексат 5 мг/нед.) и антиоксидантная (флуимуцил 1800 мг/сут.) терапия. Динамическое наблюдение в течение последующих двух лет выявило усугубление гипоксемии (снижение пульсоксиметрии SpO₂ до 80 %), в связи с чем рекомендовалась длительная кислородотерапия, которую пациентка осуществляет с помощью кислородного концентратора. Однако при последующем наблюдении SpO₂ прогрессивно снизилось до 75 %, несмотря на терапию. При проведении спирографии зафиксировано снижение ЖЕЛ до 33 % (регресс за предшествующий год с 50 % от должной). Гистологическое исследование лёгких выполнить невозможно (опасно для жизни) в виду прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН) у пациентки. Главным пульмонологом региона (проф., д.м.н. Б.А. Черняком) рентгенологические снимки были консультированы с главным рентгенологом Минздрава России, проф., д.м.н. И.Е. Тюриным, которым сделано заключение о наибольшей вероятности у пациентки неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП). Продолжено лечение цитостатиками (метотрексатом в той же дозе) и длительная кислородотерапия (не менее 20 часов в сутки).

На момент первичного обращения в связи с одышкой к терапевту указанная пациентка уже не работала в связи

с достижением пенсионного возраста. Но в случае наблюдения застрахованного работающего пациента объективизацией критериев временной нетрудоспособности надо считать гипоксемию (SpO_2 менее 95 %) и косвенным аргументом частота дыхания 22 и более в минуту в покое. Закономерно использовать также шкалу одышки (MRC) [1], которая проста в применении и удобна для оценки прогрессирования при последующих наблюдениях. В указанном выше стандарте оказания специализированной медицинской помощи при ИЗЛ, утверждённом Приказом Минздрава России № 1594н, ориентировочные сроки ВН предусмотрены как 30 дней только при плановом стационарном лечении. Необходимо подчеркнуть, что длительность временной утраты трудоспособности определяется индивидуально, с учётом клинических и трудовых особенностей пациента. Листок нетрудоспособности продлевается одновременно не более, чем на 15 дней по решению врачебной комиссии в зависимости от прогноза восстановления трудоспособности. Наличие ДН1 следует рассматривать как препятствие к выполнению тяжёлого физического труда, ДН2 – среднетяжёлого физического труда, ДН3 – как полная невозможность выполнения физического труда и неспособность осуществлять длительные речевые нагрузки при интеллектуальном труде даже невысокого напряжения. Выписка к труду может быть осуществлена при восстановлении возможности пациента самостоятельно без значительного увеличения времени достигать рабочего места и выполнять без одышки лёгкий труд невысокого напряжения. Однако решение вопросов рекомендаций по трудоустройству пациентов в настоящее время принимает комиссия медицинской организации по предварительному или периодическому осмотру работников, если такой осмотр предусмотрен соответствующими Постановлениями Правительства России или приказами Минздрава России с учётом имеющихся противопоказаний.

Важным при наблюдении является вопрос: «в какой момент времени пациент должен быть направлен на МСЭ?». В настоящее время статьёй 59 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (323-ФЗ) предусмотрено, что листок нетрудоспособности может максимально продлеваться при неблагоприятном прогнозе не более 4 месяцев. В указанном примере прогноз к выздоровлению неблагоприятный, несмотря на то, что НИП, согласно литературным данным [5–10], протекает более доброкачественно, чем некоторые другие морфологические варианты ИИП, в том числе и в сравнении с ИЛФ. Однако в процессе наблюдения у нашей пациентки имело место отсутствие терапевтического эффекта от стероидной и цитостатической терапии, а также прогрессирование ДН в последние два года и зависимость от кислородотерапии. Пациентка была направлена на МСЭ уже в этом состоянии. В виду тяжести состояния и невозможности покидать дом самостоятельно, освидетельствование по заключению врачебной комиссии медицинской организации проводилось на дому. При осмотре специалистами бюро МСЭ состояние оценено как тяжёлое, имелся цианоз губ, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, ЧД 26 в минуту, SpO_2 – 70 % в покое при отключении кислородотерапии. Аускультативно в лёгких в нижних отделах – крепитация наподобие «целлофановых шумов».

Медико-социальная экспертиза при ИИП (нозо-логиях, кодированных J80–J84 рубриками МКБ-10) в соответствии с пунктом 1.1 Приложения к Приказу Минтруда России от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» осуществляется с использованием количественной (в процентах) оценки степени выраженности дыхательной недостаточности с учётом индивидуальных факторов патологического процесса (клинической формы и распространённости процесса, течения и быстроты прогрессирования, частоты обострений, в том числе и необходимости подавления иммунного процесса). У нашей пациентки имеется ДН3 степени, что согласно пункту 1.1.1.5 Приложения Приказа № 1024н соответствует 90–100 % утраты функции дыхания. Данные значительно выраженные нарушения привели к ограничению следующих основных категорий жизнедеятельности: 3-й степени способности к самообслуживанию, 2-й степени – к передвижению, 3-й – к ограничению способности к трудовой деятельности. Указанные стойкие значительно выраженные изменения функции дыхания и связанные с ними ограничения жизнедеятельности послужили обоснованием установления инвалидности I группы.

Группа инвалидности была установлена при первичном освидетельствовании бессрочно, так как в представленных в бюро МСЭ документах из лечебных учреждений показано отсутствие положительных результатов реабилитационных мероприятий (отсутствие эффекта от ГКС и цитостатической терапии, прогрессирование ДН до 3-й степени, установленное по пульсоксиметрии, нуждаемость в постоянной кислородотерапии).

В представленном случае пациентка могла быть направлена на медико-социальную экспертизу уже после первичного обследования и выявления выраженных рестриктивных изменений, дыхательной недостаточности второй и более степени. Невозможность установления морфологического варианта заболевания не должна являться обоснованием отсроченного направления на МСЭ при наличии верифицированного нарушения функции дыхания умеренной и выше степени выражения (ДН2 и выше; выраженные рестриктивные нарушения ФВД).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium medicum*. 2003; 5(4): 176-181.
3. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброз легких: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2016; 88(12): 103-108. doi: 10.17116/terarkh20168812103-108
4. Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ американского торакального и европейского респираторного обществ. *Пульмонология*. 2013; (5): 9-24.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733-48. doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST

6. Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Frago-
meni R, Altmayer S, Carvalho CRR, Baldi BG. Imaging in idiopathic
pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;
(74): e225. doi.org/10.6061/clinics/2019/e225.PMID:30726312
7. Mehrian P, Cheraghvandi A, Droudnia A, Talischi F, Fallah
Tafti S., et al. Nonspecific Interstitial pneumonia (NSIP)/ Overlap or
Distinct Entity: A case report from the National Research Institute
of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD). *Caspian J Intern Med*.
2014; 5(2): 118-122. doi.org/ 10.1186/1471-2466-14-175
8. Wadhwa A, Flaherty K. The keys to making a confident
diagnosis of IPF. In: Meyer KC, Nathan SD. (Eds.) *Idiopathic Pul-
monary Fibrosis. A Comprehensive Clinical Guide*. N.-York, Springer
Science; 2014: 77-101.
9. Wen Bin Xu, Yi Xiao, Hong Rui Liu, Ming Wei Qin, Wen Jie
Zheng, Ju Hong Shi. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical
associations and outcomes. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14:175.
doi.org/ 10.1186/1471-2466-14-175
10. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, Ritchlin CT,
Schwarz EM, Rahimi H. Reinterpreting evidence of rheumatoid
arthritis-associated interstitial lung disease to understand etiology.
Curr Rheumatol Rev. 2019; Jan 15. doi.org/10.2174/15733971156
66190116102451

REFERENCES

1. Chuchalin AG. (ed.) *Pulmonology. National guidelines. The
brief edition*. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
2. Shmelyov EI, Differential diagnosis of interstitial pulmonary
diseases. *Consilium medicum*. 2003; 5(4): 176-181. (In Russ.)
3. Shmelyov EI. Idiopathic fibrosis of lungs: current state
of a problem. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(12): 103-108. doi:
10.17116/terarkh20168812103-108 (In Russ.)

4. Novel classification of idiopathic interstitial pneumonias:
statement of American Thoracic Society / European Respiratory
Society. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 9-24. (In Russ.)
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA,
Nicholson AG., et al. An official American Thoracic Society/Euro-
pean Respiratory Society statement: Update of the international
multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneu-
monias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733-48. doi.org/
10.1164/rccm.201308-1483ST
6. Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Frago-
meni R, Altmayer S, Carvalho CRR, Baldi BG. Imaging in idiopathic
pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;
(74): e225. doi.org/10.6061/clinics/2019/e225.PMID:30726312
7. Mehrian P, Cheraghvandi A, Droudnia A, Talischi F, Fallah
Tafti S., et al. Nonspecific Interstitial pneumonia (NSIP)/ Overlap or
Distinct Entity: A case report from the National Research Institute
of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD). *Caspian J Intern Med*.
2014; 5(2): 118-122. doi.org/ 10.1186/1471-2466-14-175
8. Wadhwa A, Flaherty K. The keys to making a confident
diagnosis of IPF. In: Meyer KC, Nathan SD. (Eds.) *Idiopathic Pul-
monary Fibrosis. A Comprehensive Clinical Guide*. N.-York, Springer
Science; 2014: 77-101.
9. Wen Bin Xu, Yi Xiao, Hong Rui Liu, Ming Wei Qin, Wen Jie
Zheng, Ju Hong Shi. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical
associations and outcomes. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14:175.
doi.org/ 10.1186/1471-2466-14-175
10. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, Ritchlin CT,
Schwarz EM, Rahimi H. Reinterpreting evidence of rheumatoid
arthritis-associated interstitial lung disease to understand etiology.
Curr Rheumatol Rev. 2019; Jan 15. doi.org/10.2174/15733971156
66190116102451

Сведения об авторах

Каретникова Виктория Михайловна – кандидат медицинских наук; ассистент кафедры медицинской экспертизы, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, тел. (3952) 46-11-35, e-mail: vik-karet@rambler.ru

Петрунько Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской экспертизы, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Консультант, ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, e-mail: petrunkoirina@mail.ru

Information about the authors

Viktoria M. Karetnikova – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Medical Examination, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, tel. (3952) 46-11-35, e-mail: vik-karet@rambler.ru

Irina L. Petrunko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Examination, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Consultant of the Head Bureau of Medical and Social Assessment in the Irkutsk Region, e-mail: petrunkoirina@mail.ru

Статья получена: 24.10.2018. Статья принята: 25.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 24.10.2018. Accepted: 25.02.2019. Published: 26.04.2019.

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям

Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лукьянов Николай Евгеньевич, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Резюме

Постоянно растущий вклад депрессивных расстройств в глобальную картину заболеваний настоятельно требует повышения эффективности используемых для лечения препаратов и оптимизации терапевтических методов. Антидепрессанты являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения депрессивных расстройств. Однако выработка стандартизованного фармакотерапевтического подхода осложняется генетической гетерогенностью и отсутствием надёжных биомаркеров для предсказания ответов на терапию, биологической вариабильностью метаболизма лекарств, а также множественными побочными эффектами препаратов. По современным оценкам, до 20 % экспрессируемых в нашем головном мозге генов так или иначе вовлечены в патогенез депрессии. Широкомасштабные генетические и геномные исследования выявили ряд потенциально прогностических генов. Также было показано, что эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависят от вариабельности в активности ферментов, метаболизирующих медикаменты. Почти все современные антидепрессанты метаболизируются ферментами семейства цитохрома P450 (семейство CYP). Наиболее многообещающим направлением исследований считается метод Полногеномного Поиска Ассоциаций (GWAS). Он направлен на детальное изучение ассоциаций между геномными вариациями и фенотипическими признаками. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы депрессивных больных, имеющих разные фенотипы, с геномами контрольной группы, состоящей из аналогичных по возрасту, полу и другим признакам здоровых людей. Следует отметить, что, несмотря на анализ крупных когорт пациентов, в проведённых GWA-исследованиях пока не удаётся надёжно воспроизвести результаты других аналогичных исследований. Грандиозная гетерогенность определяющих развитие депрессии генов и их плейотропный эффект в сочетании с мощным влиянием факторов внешней среды объясняют сложность получения значимых и воспроизводимых результатов. Однако, несмотря на это, активная научная работа в разных направлениях позволяет клиницистам и их пациентам надеяться уже в ближайшие годы получить целый ряд схем скорейшего и гарантированного выхода в ремиссию.

Ключевые слова: депрессия, антидепрессанты, фармакогенетика, персонализированная медицина

Для цитирования: Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е. Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 35-45. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies

Khokhlov L.K., Lukyanov N.E.

Yaroslavl State Medical University (ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay E. Lukyanov, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Abstract

The constantly growing contribution of depressive disorders to the global disease statistics calls for a growth of treatment effectiveness and optimization. Antidepressants are the most frequently prescribed medicines for depressive disorders. However, development of a standardized pharmacotherapeutic approach is burdened by the genomic heterogeneity, lack of reliable predictive biomarkers and variability of the medicines metabolism aggravated by multiple side effects of antidepressants. According to modern assessments up to 20 % of the genes expressed in our brain are involved in the pathogenesis of depression. Large-scale genetic and genomic research has found a number of potentially prognostic genes. It has also been proven that the effectiveness and tolerability of antidepressants directly depend on the variable activity of the enzymes that metabolize medicines. Almost all modern antidepressants are metabolized by the cytochrome P450 family enzymes. The most promising direction of research today is the GWAS (Genome-Wide Association Study) method that is aimed to link genomic variations with phenotypical manifestations. In this type of research genomes of depressive patients with different phenotypes are compared to the genomes of the control group containing same age, sex and other parameters healthy people. Notably, regardless of the large cohorts of patients analyzed, none of the GWA

studies conducted so far can reliably reproduce the results of other analogous studies. The explicit heterogeneity of the genes associated with the depression pathogenesis and their pleiotropic effects are strongly influenced by environmental factors. This may explain the difficulty of obtaining clear and reproducible results. However, despite any negative circumstances, the active multidirectional research conducted today, raises the hope of clinicians and their patients to get a whole number of schedules how to achieve remission faster and with guaranteed results

Key words: depression, antidepressants, pharmacogenetics, personalized medicine

For citation: Khokhlov L.K., Lukyanov N.E. Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 35-45. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия распространена во всём мире: по оценкам Всемирной организации здравоохранения, от неё страдает более 300 миллионов человек [1]. Кроме того, депрессия является основной причиной инвалидности в мире и вносит значительный «вклад» в глобальное бремя болезней. Развитию персонализированного подхода в диагностике и лечении депрессий способствуют новые открытия в области генетики, например, поиск полиморфизмов генов, имеющих значение в прогнозировании заболеваний и индивидуальной фармакотерапии. Нежелательные реакции на антидепрессанты также являются серьёзной медицинской проблемой. За последние два десятилетия были открыты многие полиморфизмы генов. Среди наиболее многообещающих в предсказательном плане отмечены гены SCL6A4, BDNF, FKBP5, GND3, GRIK4, ABCB1. Однако данные проведённых исследований, включая мета-анализы, всё ещё несколько разноплановы и зачастую противоречивы. Практически все фармакогенетические варианты имеют плеiotропные (множественные) эффекты в клинической картине депрессивных расстройств. Также они могут проявляться промежуточными фенотипами в виде психоэмоционального неблагополучия меньшей степени выраженности.

Сегодня в науке о психических заболеваниях активно идёт развитие подхода, получившего название «фармакогенетическое имиджирование» (pharmacogenetic imaging). Его цель – использование генетических маркеров с целью предсказания ответа на терапию антидепрессантами у различных когорт больных, а также вероятности развития у них побочных эффектов и индивидуальной непереносимости медикаментов. Накопленные наукой данные говорят о том, что генетические факторы вносят серьёзный вклад в изменения молекулярной структуры и функционирования мозга человека в целом, а также его отдельных участков. К сожалению, на сегодняшний день подбор необходимого медикамента или их комбинации для конкретного больного проводится методом «проб и ошибок», и успех или провал этих усилий становится очевидным лишь спустя 4–6 недель пробного лечения [2, 3]. Для пациентов с большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями этот период, как правило, сопряжён с тягостным психоэмоциональным состоянием. Это часто приводит к самостоятельному прекращению лечения (некомплаентности) – непереносимости больного к лечению. Это представляет большую опасность, так как в случае слишком затяжного периода подбора эффективной терапии для конкретного больного вероятным исходом может оказаться суицид. Очевидно, что это недопустимо в сегодняшнюю эпоху развития не только фармакотерапии, но и набирающей силу персонализированной медицины в целом. Именно по этим причинам сегодня столь необходима разработка генетических тестов, позволяющих врачу предсказать

ответ конкретного больного на лечение выбранным медикаментом или их комбинацией.

Десятилетия фармакогенетических исследований обнаружили несколько вариантов генов, которые тесно связаны с ответом на терапию антидепрессантами и их побочными эффектами. Например, эти гены обеспечивают нейропластичность (BDNF, FKBP5), передачу биоэлектрических сигналов моноаминами – серотином, норадреналином и дофамином (SCL6A4, GRIK4, GNB3), а также отвечают за метаболизм антидепрессантов и их транспортировку в мозг и синаптические межнейронные щели (ABCB1). Основываясь на этих данных, первые коммерческие фармакогенетические тесты были запущены в клиническую практику. Однако ни один из них пока не показал универсальной предсказательной ценности.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Для определения наследственных детерминант психических расстройств широкомасштабные генетические и геномные исследования проводятся, в основном, по двум направлениям: поиск генов-кандидатов и исследования полногеномных ассоциаций. Как известно, геномы двух любых людей имеют огромное число различий. Это могут быть как однонуклеотидные полиморфизмы, так и более крупные изменения: делеции, вставки и изменения копийности генов. Любое из этих различий может отвечать за отдельные характерные особенности индивидуума или стать причиной заболевания. Сначала исследования основывались на исключительно на анализе сцепленного наследования в семьях. Этот подход оказался весьма эффективным для выявления многих генов, ответственных за заболевания с простым менделевским наследованием. Затем были запущены исследования, изучавшие фармакогенетические варианты в сопоставлении с данными магнитно-резонансной томографии мозга конкретных пациентов. Эта работа обнаружила многообещающие ранние находки, особенно связь гена fMRI, а также гена транспортера серотонина 5-HTTLPR с эмоциональным статусом больного [4, 5].

Однако относительно недавно, в 2009 г., был разработан новейший метод исследования полногеномных ассоциаций (GWA – genome-wide association). Этот метод предназначен для поиска распространённых генетических вариантов со слабым индивидуальным эффектом. Помимо поиска совокупностей «слабых» генов, технология GWA ставит своей задачей изучение генов белого вещества мозга, а также генов, дифференциально экспрессированных в толщине коры и на разных участках её поверхности. Наиболее современные исследования концентрируются на анализе микроструктур мозга и объединённых сетей нейронов. К таковым относятся «высокоточное диффузионное картирование» (HARDI) и «ориентация дисперсии нервных волокон» (NODDI).

Методу GWA в контексте антидепрессантов мы посвятили отдельную главу данного обзора.

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

1. Гены, участвующие в серотонинэргической передаче нервных импульсов

Общепринято, что именно серотонинэргическая система играет ключевую роль в патогенезе депрессивных расстройств, поэтому большинство используемых терапевтических схем направлены именно на неё. Например, уменьшение количества серотонина (5-HT) и полиморфизм 5-HT_{1A} обнаружили при аутопсии в головном мозге больных большой депрессией и жертв суицида. Также у депрессивных больных имеется снижение концентрации триптофана (предшественник серотонина) в плазме крови [6, 7]. Особого внимания заслуживают гены, кодирующие транспортёр серотонина в межнейронные щели (5-HTT и SCL6A4). Именно кодируемые ими белки являются основной мишенью большинства антидепрессантов. В гене транспортёра серотонина имеется инсерционно-делеционный полиморфизм протяжённостью 44 нуклеотида (5-HTTLPR) в области промотора гена, который обеспечивает синтез либо «длинной», либо «короткой» м-РНК. Единичная нуклеотидная замена (SNP) в пределах «длинной» формы даёт экспрессию G-аллеля, в то время как экспрессия A-аллеля обеспечивает более высокий уровень 5-HT [8]. Исследователи пришли к выводу, что ген серотонинового транспортера 5-HTTLPR является трёхаллельным полиморфизмом. Более высокий уровень терапевтического ответа и, соответственно, скорость достижения ремиссии связаны с более длинным белком транспортёра (L(A)) [9-12].

2. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF)

Нейротрофин BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF) оказывает действие на синаптическую пластичность и формирование новых синапсов. Кроме того, этот белок участвует ещё в целом ряде процессов в центральной и периферической нервной системе. Среди них – долгосрочная и краткосрочная память, обучение, полнота когнитивных функций. Белок BDNF связывается с рецептором тирозин-киназы B и p75 нейротрофиновым рецептором [13]. Как показали исследования, он участвует в патогенезе целого ряда психозомоциональных заболеваний, включая большую депрессию [14,15], шизофрению [16] и раннее слабоумие [17]. Лечение антидепрессантами, как и электросудорожная терапия, повышают уровень белка BDNF в мозге человека. Также исследователи полагают, что этот белок модулирует эффективность традиционных антидепрессантов, а также анестетика кетамина [18]. Как показал мета-анализ, если данный ген в гомозиготном состоянии кодирует в положении 66 аминокислоту валин вместо метионина, ответ на действие большинства антидепрессантов заметно снижен [10]. Гетерозиготы валин/метионин дают значительно более высокий ответ и даже выходят в ремиссию [19, 20]. Наибольший позитивный ответ показывают гомозиготы метионин/метионин [21].

3. FK506-связывающий белок 51 (FKBH5)

Данный ген кодирует белок теплового шока 90 – шаперон. Этот белок участвует в подавлении активности глюкокортикоидных рецепторов [22]. Это влияние на ось

«гипоталамус – гипофиз – надпочечники» делает FKBH5 интересным кандидатом в контексте депрессивных расстройств: общеизвестно, что нарушения в работе вышеуказанной оси крайне часты в клинической картине и связаны с тревожным синдромом. Найдена неопровержимая связь полиморфизма данного гена с большой депрессией. Особенно она выражена при тревожном синдроме или биполярном аффективном расстройстве [23]. Интересной представляется роль FKBH5 также и в контексте взаимодействия «ген – окружающая среда». Исследователи установили, что существует мощная взаимосвязь FKBH5 с ранними детскими стрессорными факторами, влиявшими на развитие будущего пациента [24]. Кроме вышеуказанных, были обнаружены ещё несколько генов, продукты которых модулируют работу оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Кортикотропин-релизинг гормон (CRH), связывающий его протеин (CRH-binding protein) и CRH-receptor 1, так же, как и глюкокортикоидные рецепторы, показали связь с эффективностью действия антидепрессантов [25].

4. Фармакодинамические «кандидаты»

Ген GNB3 кодирует бета-полипептид 3 – одну из трёх субъединиц гетеротримерного белка, принадлежащего семейству G-белков. Этот белок является важным звеном в регуляции проведения сигналов между рецепторами и их лигандами, запуская эффекторный внутриклеточный каскад. Полиморфизм C825T (rs5445) в данном гене был многократно идентифицирован в связи с ответом на терапию антидепрессантами [26–29]. Так, аллель T имеет сплайс-вариант, продукт которого стимулирует опосредованную G-белком передачу внутриклеточного сигнала [30]. Два недавно проведённых мета-анализа установили более эффективный ответ на фармакотерапию носителей T-аллелей в когорте больных азиатского происхождения [19, 31]. Однако более ранние мета-анализы не обнаружили существенной корреляции данного гена с ремиссией в общей популяции [32, 33].

Что касается аллелей, вовлечённых в дофаминергическую передачу сигналов, одним из кандидатов был признан катехол-О-метилтрансфераза (COMT). Речь идёт о рецепторах дофамина, генах D2 и D4. Они представляются многообещающими «предсказателями» ответа на терапию антидепрессантами при большой депрессии. Однако результаты оказались противоречивыми или в основном отрицательными [19, 34–38].

Исследователи также считали важным обнаружить гены, белки которых участвуют в противовоспалительном ответе. Дело в том, что современные психофармакологи и клиницисты придают особое значение повышенному воспалительному «фону» организма. Недавние американские исследования показали, что повышенный уровень С-реактивного белка в плазме крови позволяет предположить тяжёлое торпидное течение большой депрессии и депрессивной фазы в рамках биполярного аффективного расстройства [39]. Кроме С-реактивного белка с повышенной иммунной готовностью организма связывают транскрипционный фактор CREB1 [21, 40], фактор некроза опухолей, интерлейкин 11 [41] и интерлейкин 1 [42]. Для каждого получены доказательства связи с действием антидепрессантов.

5. Фармакокинетические «кандидаты»

Эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависит от вариабельности в активности

ферментов, метаболизирующих медикаменты. Почти все современные антидепрессанты метаболизируются ферментами семейства цитохрома P450 (семейство CYP). Среди них особенно хорошо изучены CYP2D6, CYP2C19 и CYP2A12 в связи с метаболизмом антидепрессантов [43]. Клиническая активность этого семейства «метаболайзеров» определяется не только их генетическим потенциалом, но и во многом внешними факторами среды, диеты, курением. В современной науке об антидепрессантах определены чёткие критерии функциональности цитохромов. Существует несколько видов «предсказаний» его активности: «нормальная» (extensive metabolizer, EM), несколько редуцированная (intermediate metabolizer, IM), медленная (poor metabolizer, PM), а также слишком быстрая (ultra-rapid metabolizer, UM) [44]. Многие фармакогенетические исследования цитохромов в отношении антидепрессантов посвящены изоформе CYP2D6. Доказано, что именно эта изоформа отвечает за метаболизм большинства серотонинергических антидепрессантов, таких как пароксетин, флюоксетин и флювоксамин. Кроме того, дуальные (двойного действия) антидепрессанты, например, венлафаксин и дулоксетин, а также трициклики метаболизируются этой изоформой цитохрома [45, 46, 47]. CYP2D6 характеризуется большим полиморфизмом – описаны более 100 генетических вариантов в рамках кодирующего гена, и экспрессия каждого из них связана с различным прогнозом фенотипа больного [48]. Для эсциталопрама, циталопрама и сертралина вариант CYP2C19 является основным «метаболайзером», хотя он также важен для амитриптилина и прочих трицикликов. В кодирующем данный цитохром гене найдено более 30 полиморфизмов с доказанной функциональной активностью [47, 49, 50].

Существенные различия в активности «метаболайзеров» были продемонстрированы посредством определения концентрации субстратов в плазме крови. «Медленный метаболайзер PM» неизменно сочетается с более высокой, по сравнению с другими изоформами, концентрацией субстрата. Этот эффект наблюдали в отношении серотонинергических антидепрессантов и трицикликов, а также дуальных антидепрессантов [44, 51–54]. Зависимость уровня метаболитов в плазме и статуса «метаболайзера» хорошо установлена *in vitro*. Однако ещё до конца не изучены клинические вопросы, такие как ответ больного на проводимую терапию и её побочные действия. Так, было показано, что пациенты с любыми метаболайзерами, кроме «нормального EM», страдали от длительных госпитализаций (CYP2D6PM) [55] и более частой смены препаратов в процессе подбора схемы лечения. Носители «медленного» метаболайзера PM» давали клинический ответ на меньшие дозы трициклических и серотонинергических антидепрессантов [56]. Истории болезни пациентов с метаболайзерами всех типов, кроме «нормального EM», страдавшими обсессивно-компульсивным расстройством, содержали большее число опробованных схем подбора терапии [57].

БЕЛОК МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ (MDR)

Фармакокинетика многих антидепрессантов подвержена большому влиянию гликопротеина-P (P-glycoprotein 1, PgP1). Данный белок ранее получил название «белок множественной лекарственной устой-

чивости 1» или семейство B 1 АТФ-связывающих кассетных белков ABCB1. Он представляет собою «эвакуатор» веществ из клеток в различных органах, включая структуры гемато-энцефалического барьера. Как показали исследования, 70 % антидепрессантов имеют сродство к данному белку – амитриптилин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин и другие. Как и в случае с цитохромами, экспрессия и активность белка PgP1 подвержена влиянию как межгенных взаимодействий, так и внешних факторов, окружающих пациента [58, 59]. Два проведённых недавно мета-анализа обнаружили значительное влияние полиморфизмов PgP1 (rs2032582 и rs2032583) на действие антидепрессантов в организме человека [19, 60]. Уже запущены первые коммерческие тесты с использованием изоформ цитохрома и гликопротеина P. Их цель – помочь врачу быстро сформулировать лечебные рекомендации. Остаётся лишь ждать оптимистичных новостей об их клинической пригодности [61].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 2017–2018 ГГ.

1. «Фармакогенетика антидепрессантов: полигенный подход» [62]

Метод оценки риска полигенных признаков (polygenic risk score, PRS) использовался исследователями, чтобы оценить мульти-аллельный вклад в: 1) эффективность антидепрессантов; 2) пересечение депрессивных расстройств с биполярным аффективным расстройством и шизофренией. Исследователи сконструировали модель оценки риска полигенных признаков и протестировали, имеет ли это значение для улучшения состояния пациентов или даже для выхода их в ремиссию. Проведённое исследование называлось GENDEP study ($n = 736$), и его результаты сравнивали с предыдущим STAR*D study ($n = 1409$). В исследование включали либо полную выборку пациентов, либо только тех, что принимали эсциталопрам и циталопрам. Используя сводную статистику Психиатрического геномного консорциума (Psychiatric Genomics Consortium) исследователи протестировали, действительно ли PRS (polygenic risk score), найденные для депрессивных расстройств, способны «предсказывать» ответ на антидепрессанты (GENDEP, STAR*D, и 5 других исследований) ($n = 3756$).

Анализ данных конкретных исследований и результаты мета-анализов, к сожалению, не выявили надёжных «предсказателей» эффективности. Не были убедительными и данные по пересечению генетических маркеров и степени клинического ответа на антидепрессанты. Учитывая сложность поставленной задачи, только проведение более масштабных исследований с применением многофакторного анализа может позволить найти полигенетические «предикторы» ответа на антидепрессанты. Таким образом, современные исследования пока не обнаружили предсказательных маркеров для депрессивных расстройств. Необходимо найти полигенетический «предиктор» ответа на антидепрессанты.

2. «Назначения антидепрессантов в эру персонализированной медицины. Помогут ли фармакогенетические инструменты?» [63]

Как известно, около половины больных, принимающих антидепрессанты, не достигают положительных результатов лечения, а многие испытывают ещё и тягостные побочные эффекты. Эти нежелательные исходы частично связаны с генетическим профилем больного в

отношении фармакокинетики или фармакодинамики. Получается, что выбор антидепрессанта полностью ложится на плечи клинициста. Эта ситуация породила множество фармакогенетических планов. Особенно популярными стали исследования с использованием конкретных антидепрессантов.

3. «Клиническое применение фармакогенетики антидепрессантов: Какими должны быть дизайны будущих исследований» [2]

К сожалению, клиницисты отмечают удручающую инерцию, которая стоит на пути идентификации клинического использования фармакогенетики антидепрессантов, а также персонализированного подхода к больным депрессивными расстройствами. Наибольшее сожаление вызывает то, что данные исследования начаты уже более 20 лет назад, но до сих пор из генов-«кандидатов» достоверно выявлены лишь несколько полиморфизмов. Каждый из них в лучшем случае даёт небольшой эффект, малоприменимый для «предсказания» эффективности антидепрессантов, а совокупный эффект полиморфизмов до сих пор неясен. Кроме того, ни один из кандидатов не прошёл проверку «отрицательными» тестами. Эти соображения вызывают сомнения в клинической ценности имеющихся на сегодня фармакогенетических тестов, которые фармацевтические компании всё же пытаются выпускать.

Клинические рекомендации разных стран говорят о том, что только некоторые полиморфизмы генов цитохрома (cytochrome 2D6 or 2C19) уже могут быть полезными для клиницистов. В то же время эти документы не содержат убедительных указаний на клиническое применение анализа этих генов для оценки фармакодинамики конкретных антидепрессантов. Сегодня как никогда назрела необходимость разработки стратегий идентификации генных биомаркеров для клинического использования. Стало ясно, что они должны включать анализ полигенного антидепрессивного ответа. Необходим более активный поиск полиморфизмов на основе знаний о функциях этих генов, а также поиск клинико-демографических предикторов также на основании известной функциональной активности.

4. «Полномасштабное руководство по клинической фармакогенетике (Clinical pharmacogenetic implementation consortium guideline, CPIC) для генотипов аллелей цитохрома CYP2D6 и CYP2C19 в связи с подбором доз трициклических антидепрессантов: версия 2016 г.» [64]

Как отмечалось исследователями ранее, полиморфизмы CYP2D6 и CYP2C19 оказывают влияние на эффективность и переносимость трициклических антидепрессантов. Некоторые из них метаболизируются исключительно CYP2D6 (нортриптилин и дезипрамин), тогда как другие – цитохромами других полиморфных генов (амитриптилин, имипрамин, доксепин и тримипрамин). Существуют данные, что плазматические дозы этих медикаментов зависят от генотипических полиморфизмов – CYP2D6 и CYP2C19. Этот факт задокументирован в «Полномасштабном руководстве по клинической фармакогенетике» (Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline, CPIC) в разделе «CYP2D6 и CYP2C19 генотипы и дозировки трициклических антидепрессантов» (CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants).

5. «Фармакогенетика антидепрессантов:

Достижения и их клиническое применение.

Рекомендации на основе Французской национальной фармакогенетической системы (French National Network of Pharmacogenetics)» [65]

Назначение терапии антидепрессантами каждому конкретному больному является сложным процессом, поскольку побочные действия медикаментов могут привести к прекращению им лечения. Инструменты фармакогенетики могут обеспечить клиницистов важной информацией для обеспечения приверженности больных к терапии антидепрессантами, ограничив их токсические эффекты при сохранении эффективности. В данной работе исследователи показывают пользу фармакогенетики с помощью тестов на цитохромах P450 (CYP2C19 и CYP2D6). Ориентируясь на стандарты доказательной медицины, Французская национальная фармакогенетическая система (French National Network of Pharmacogenetics, RNPGrx) содержит рекомендации, которые сфокусированы на фармакогенетических тестах полиморфизмов CYP2D6 и CYP2C19 генов как потенциально полезных для клинической работы с депрессивными пациентами.

6. «Прецизионная психиатрия сегодня и завтра: фокусировка на клинических достижениях фармакологии антидепрессантов» [66]

Прецизионная (персонализированная) медицина в настоящее время набирает силу в различных терапевтических областях. В особенности это актуально в психиатрии, поскольку психические заболевания связаны с колоссальными социальными и бюджетными затратами в любой стране. Исследователи считают, что развитие психиатрии в обязательном порядке будет зависеть от биологических детерминант (функций конкретных генов). Однако на сегодняшний день эта цель представляется футуристической, а реальная терапия больных так и продолжает основываться на индивидуальных знаниях и навыках клинициста.

Исследователи в данной работе задались целью суммировать способы терапии антидепрессантами для того, чтобы медицина имела прецизионный характер уже сегодня. Более 40 медикаментов доступны для лечения депрессивных расстройств, и столько же – для других психоэмоциональных нарушений. Клинический ответ конкретного пациента на все эти группы лекарств представляет собою сложную проблему. Ежедневная работа врача с больным должна включать в себя целый ряд факторов, таких как знания свойств каждой группы медикаментов в соотношении с клинической картиной заболевания, опыт предыдущих назначений, профиля переносимости, а также индивидуальных предпочтений пациента и его семейного анамнеза. Пока мы находимся в ожидании более сложных алгоритмов, включающих, в частности, выявление надёжных биологических маркеров, всё равно не стоит терять надежду оптимизировать сегодняшние схемы лечения антидепрессантами и целесообразно продолжать проводить поиск оптимальных схем даже среди существующих методов лечения.

7. «Клиническое применение методов фармакогенетических исследований при назначении антидепрессантов» [67]

Данные секвенирования генома человека позволили идентифицировать специфические генные варианты, ассоциированные с большим депрессивным расстройством. Более того, крупномасштабные исследования

были посвящены идентификации взаимодействия генов с медикаментами, чтобы найти «ключ» к прогнозированию как фармакокинетического, так и фармакодинамического ответа на антидепрессанты. Несмотря на достигнутый прогресс, индивидуальный ответ на назначение антидепрессантов, а также прогнозирование возможных побочных эффектов, пока остаётся нерешённой проблемой. Так клиницисты и продолжают подбирать антидепрессивную терапию методом «проб и ошибок». Анализ комбинаций фармакогенетических данных подтверждает, что требуются алгоритмы, интегрирующие многие генные варианты. К сожалению, пока результаты таковых не укладываются в простые клинические решения. Исследователи озадачены поиском подходов, позволяющих найти и свести воедино множественные генные вариации, и по итогам найти простой метод, позволяющий клиницисту дать конкретному пациенту научно-обоснованную рекомендацию по применению того или иного медикамента. Работы современных учёных направлены на обобщение полученных данных и формулирование на их основе клинических рекомендаций.

8. «Ориентиры в назначении антидепрессантов: Новая парадигма в лечении депрессии у людей старшего возраста?» [68]

К сожалению, особенно трудными клиническими случаями часто оказываются депрессии у людей старшего возраста (late-life depression, LLD). Депрессии старшего возраста лишают качества жизни огромный и продолжающийся нарастать сегмент общей популяции. При этом отмечено, что лишь половина «возрастных» пациентов дают удовлетворительный ответ на терапию. Таким образом, крайне велика потребность в более прецизионном подходе и, соответственно, лучшей парадигме лечения, адаптированной к особенностям возрастной аудитории. «Арсенал фармакогенетических инструментов для принятия клиницистом решения» (Pharmacogenetic decision support tools, DSTs), представляет собою ряд развивающихся новейших технологий, основанных на генетическом профиле пациента. Десятки DSTs появились на рынке за последние 15 лет, однако эмпирические данные, говорящие об их ценности, варьируются. Авторы данной работы проводят критический анализ научной литературы по теме DSTs в лечении депрессивных расстройств. Особое значение они придают лечению депрессии у возрастных пациентов как у группы высокого риска. В популяции пациентов старшего возраста новые генерации DSTs показывают многообещающие результаты. Однако первичные доказательные клинические исследования в данной когорте пациентов в сравнении с «обычными» методами лечения пока не проведены.

ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО ПОИСКА АССОЦИАЦИЙ (GWA)

1. Принципы полногеномного поиска ассоциаций при депрессивных расстройствах

Большая депрессия – многоликое заболевание. Оно проявляется широким спектром зачастую противоречивых симптомов (например, инсомния или гиперсомния, апатия и апатия, когнитивные нарушения от заторможенности до «скачки мыслей», потеря аппетита либо его повышение). Именно поэтому большинство исследователей называют диагноз «большая депрессия» «зонтичным». Такая гетерогенность обуславливает

необходимость более широкого подхода к поиску генетической подоплёки различных форм заболевания. Положительные результаты такого поиска позволят клиницистам не только предсказывать эффективность антидепрессанта у конкретного больного, но и создавать новые антидепрессивные медикаменты.

Специалисты считают, что большую депрессию целесообразно «разложить» на кластеры симптомов и изучать методом полногеномного поиска ассоциаций, учитывая, что вряд ли найдутся хотя бы два больных с идентичной клинической картиной. Поиск новых генов-кандидатов крайне необходим. Дело в том, что большинство используемых антидепрессантов действуют только лишь на моноаминергическую систему. Это проявляется либо отсутствием, либо неполнотой ремиссии, а в худших случаях и в виде отсроченных осложнений, таких, как длительное нарушение половой функции человека даже после окончания лечения пароксетином.

2. Результаты полногеномного поиска ассоциаций и антидепрессанты

В 2014 г. GWA-исследования большой депрессии шли полным ходом [69, 70]. Были набраны огромные когорты участников, однако статистически надёжных и воспроизводимых находок оказалось немного. Dunn et al. [70] провели скрупулёзный анализ 15 опубликованных GWA-исследований. Они вели поиск полиморфизмов, ответственных за группы симптомов, время дебюта заболевания, степень терапевтического ответа на все основные группы современных антидепрессантов, а также степень выраженности побочных реакций и приверженности больных к лечению. Одной из немногих значительных находок 15 раундов GWA-анализа оказался аллель rs1545843 гена SLC6A15 [71]. Этот ген кодирует нейтральный транспортёр аминокислот (a neutral aminoacid transporter). При всех оптимистичных прогнозах авторы GWAS-исследований вынуждены с сожалением констатировать, что данный вид анализа не способен ответить на важный вопрос о влиянии внешней среды на экспрессию генов при большом депрессивном расстройстве. Фактор внешней среды считается многими клиницистами «триггером», запускающим дебют заболевания, либо дополнительной «нагрузкой» на функцию и без того дефектных «депрессивных» генов. Одно лишь неоспоримо доказали GWA-исследования: депрессия, как и большинство других психоэмоциональных расстройств – полигенные заболевания со сложными взаимодействиями как между генами в рамках генома, так и соответствующих фенотипов с внешней средой.

Ещё один серьёзный вывод был сделан из проведённых исследований: 20 % из 18 000 генов, экспрессируемых в нашем головном мозге, вовлечены в генетическую подоплёку большой депрессии [69]. Этот огромный процент не зависит от синдромальной «специализации» депрессии. Такая грандиозная гетерогенность и плейотропность в сочетании с влиянием факторов внешней среды могут служить объяснением сложности получения значимых и воспроизводимых результатов в столь масштабных исследованиях [72]. Во всех проведённых исследованиях полученные результаты полностью воспроизводились только в трёх случаях [73]. Среди них ген PCLO, кодирующий пресинаптический цитоматриксный белок (cytomatrix protein piccolo), изначально был предложен группой Sullivan в 2009 г. [74]. Это нашло подтверж-

дение в работе группы Mbarek et al. [75], а также было воспроизведено в исследованиях группы Wray et al. [76]. Однонуклеотидный полиморфизм rs12552 гена OLFM4, кодирующего олфактомедин 4 (olfactomedin 4), на сегодняшний день является единственной мононуклеотидной заменой (SNP), которая была найдена независимо в двух различных GWA-исследованиях. Кроме того, различные мононуклеотидные замены были обнаружены в гене NEGR1, кодирующем нейрональный фактор роста 1 [77].

Подводя итог данной главе, следует отметить, что, несмотря на использование огромных когорт пациентов, отдельные крупномасштабные GWA-исследования пока не могут надёжно воспроизвести результаты других подобных исследований. Возможно, это связано с огромным влиянием факторов внешней среды на развитие депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные трудности на пути идентификации генных вариантов, связанных с патогенезом и терапией депрессивных расстройств, у врачей и пациентов есть серьёзные поводы для оптимизма. В-первых, эта работа слишком востребована для быстрого и адекватного подбора лечения с минимумом побочных реакций. Это означает, что как государственные структуры, так и фармацевтические компании будут склонны продолжить и даже усилить финансирование данного направления. Во-вторых, как показано в данном обзоре, уже найден целый арсенал генных вариантов, который далее должен быть адаптирован к нуждам клиники и послужить основой для создания новых, более эффективных медикаментов для лечения депрессивных расстройств. В-третьих, новая методика GWA уже позволила надёжно и воспроизводимо обнаружить генные субстраты в других терапевтических областях. Например, с помощью GWAS был идентифицирован SNP (замена G на A) в 5'-нетранслируемой области гена FOXE1, который связан с повышенным риском рака щитовидной железы. Похоже, что осталось совсем немного, и того же качества данные будут получены и для лечения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Мосолов С.Н. *Клиническое применение современных антидепрессантов*. СПб.: МИА; 1995.
3. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett*. 2018; pii: S0304-3940(18)30423-3. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.020
4. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. The impact of 5-HTTLPR on acute serotonin transporter blockade by escitalopram on emotion processing: Preliminary findings from a randomised, crossover fMRI study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014; 48(12): 1115-1125. doi: 10.1177/0004867414533837
5. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 196, 11-19. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.019
6. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994; 40(2): 288-295.
7. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000; 28(2): 335-341.

8. Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(4): 327-331. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.022
9. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) Pharmacogenetics and Imaging – Pharmacogenetics of Antidepressants association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(4): 239-258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
10. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(5): 473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
11. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18(1): 20-31. doi: 10.1089/gtmb.2013.0217
12. Rotberg B, Kronenberg S, Carmel M, Frisch A, Brent D, Zalsman G, et al. Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; 23(2): 117-122. doi: 10.1089/cap.2012.0020
13. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*. 2003; 91(4): 267-270.
14. Akimoto H, Oshima S, Sugiyama T, Negishi A, Nemoto T, Kobayashi D. Changes in brain metabolites related to stress resilience: Metabolomic analysis of the hippocampus in a rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2018; 359: 342-352. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.017
15. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci*. 2009; 29(37): 11451-11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009
16. Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(9): 869-877. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.009
17. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007; 17(3): 325-330. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.013
18. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 72-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
19. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 1(45): 183-194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011
20. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2014; 6(3): 241-251. doi: 10.1111/appy.12148
21. Murphy GM Jr, Sarginson JE, Ryan HS, O'Hara R, Schatzberg AF, Lazzaroni LC. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression. *Pharmacogenet Genom*. 2013; 23(6): 301-313. doi: 10.1097/FPC.0b013e328360b175
22. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 275(1-2): 2-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018
23. Willour VL, Chen H, Toolan J, Belmonte P, Cutler DJ, Goes FS, et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(3): 261-268. doi: 10.1038/sj.mp.4002141
24. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10-1): 2375-2397. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011
25. Chang HS, Won E, Lee HY, Ham BJ, Lee MS. Association analysis for corticotropin releasing hormone polymorphisms with

the risk of major depressive disorder and the response to antidepressants. *Behav Brain Res.* 2015; 292: 116-124. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.005

26. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, Uher R, Placentino A, Giovannini C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(7): 867-874. doi: 10.1177/0269881110376683

27. Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(7): 1167-1172. doi: 10.1016/j.pnpb.2009.06.015

28. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Kim YK, Lee SH, et al. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4(1): 29-33. doi: 10.1038/sj.tpj.6500217

29. Serretti A, Lorenzi C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rosini D, et al. SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13(2): 117-122. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00154-2

30. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet.* 1998; 18(1): 45-48. doi: 10.1038/ng0198-45

31. Hu Q, Zhang SY, Liu F, Zhang XJ, Cui GC, Yu EQ, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 172: 103-109. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.039

32. Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Takekita Y, Hosoi Y, et al. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(4): 1041-1044. doi: 10.1016/j.pnpb.2008.01.019

33. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(4): 339-346. doi:10.1017/S1461145703003663

34. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord.* 2011; 128(1-2): 41-48. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.021

35. Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gasto C, Catalan R, Fananas L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord.* 2006; 90(2-3): 251-256. doi:10.1016/j.jad.2005.11.008

36. Chiesa A, Lia L, Alberti S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, et al. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014; 18(2): 97-102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073

37. Kocabas NA, Faghel C, Barreto M, Kasper S, Linotte S, Mendlewicz J, et al. The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010; 25(4): 218-227. doi: 10.1097/YIC.0b013e328338b884

38. Wang Y, Liu X, Yu Y, Han Y, Wei J, Collier D, et al. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 2012; 200(2-3): 1047-1050. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.024

39. Jha MK, Trivedi MH. Pharmacogenomics and Biomarkers of Depression. In: *Handb Exp Pharmacol.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2018: 1-13. doi: 10.1007/164_2018_171

40. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabro M, et al. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood

disorder patients. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 44: 271-278. doi: 10.1016/j.pnpb.2013.03.005

41. Powell TR, Schalkwyk LC, Heffernan AL, Breen G, Lawrence T, Price T, et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptomic biomarkers for escitalopram response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(9): 1105-1114. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.009

42. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(6): 543-549. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004

43. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, DeRonchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol.* 2011; 2: 6. doi: 10.3389/fphar.2011.00006

44. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

45. Muller DJ, Keken I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.83894

46. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(4): 474-482. doi: 10.1097/FTD.0b013e31817d6f5d

47. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(1): 1-9.

48. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013; 17(3): 165-184. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5

49. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(4): 537-546. doi: 10.2217/pgs.09.168

50. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, et al. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(2): 373-383. doi: 10.1111/bcp.12348

51. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(2): 133-141. doi: 10.1177/0269881113512041

52. Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(8): 1219-1232. doi: 10.1517/17425255.2015.1052791

53. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

54. Muller DJ, Keken I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.838944

55. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20(2): 246-251.

56. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(4): 558-564. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x

57. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Muller DJ, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014; 14(2): 176-181. doi: 10.1038/tpj.2013.12

58. Linnet K, Ejning TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(3): 157-169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.003
59. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(2): 289-312. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x
60. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuro-psychiatr Genet.* 2015; 168(4): 274-283. doi: 10.1002/ajmg.b.32309
61. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr.* 2014; 19(2): 165-175. doi: 10.1017/S1092852913000436
62. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2017; 75: 128-134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.011
63. Bousman CA, Forbes M, Jayaram M, Eyre H, Reynolds CF, Berk M, et al. Antidepressant prescribing in the precision medicine era: a prescriber's primer on pharmacogenetic tools. *BMC Psychiatry.* 2017; 17(1): 60. doi: 10.1186/s12888-017-1230-5
64. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1): 37-44. doi: 10.1002/cpt.597
65. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuylt C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie.* 2017; 72(2): 311-318. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.018
66. Serretti A. The Present and Future of Precision Medicine in Psychiatry: Focus on Clinical Psychopharmacology of Antidepressants. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018; 16(1): 1-6. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.1
67. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry.* 2018; 175(9): 873-886. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282
68. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018; 26(2): 125-133. doi: 10.1016/j.jagp.2017.05.012
69. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014; 81(5): 1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.033
70. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic Determinants of Depression: Recent Findings and Future Directions. *Harvard Review of Psychiatry.* 2015; 23(1): 1-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054
71. Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, et al. The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. *Neuron.* 2011; 70(2): 252-265. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.005
72. Levinson DF, Mostafavi S, Milanese Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biol Psychiatry.* 2014; 76(7): 510-512. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.029
73. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther.* 2018; 194: 22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002
74. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(4): 359-375. doi: 10.1038/mp.2008.125
75. Mbarek H, Milanese Y, Hottenga JJ, Ligthart L, de Geus EJ, Ehli EA, et al. Genome-Wide Significance for PCLO as a Gene for Major Depressive Disorder. *Twin Research and Human Genetics.* 2017; 20(4): 267-270. doi: 10.1017/thg.2017.30
76. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(1): 36-48. DOI: 10.1038/mp.2010.109
77. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics.* 2016; 48(9): 1031-1036. doi: 10.1038/ng.3623

REFERENCES

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.* Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Mosolov SN. *The clinical use of modern antidepressants.* Saint Petersburg: MIA; 1995. (In Russ.)
3. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett.* 2018; pii: S0304-3940(18)30423-3. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.020
4. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. The impact of 5-HTTLPR on acute serotonin transporter blockade by escitalopram on emotion processing: Preliminary findings from a randomised, crossover fMRI study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2014; 48(12): 1115-1125. doi: 10.1177/0004867414533837
5. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *Journal of Affective Disorders.* 2016; 196: 11-19. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.019
6. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994; 40(2): 288-295.
7. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron.* 2000; 28(2): 335-341.
8. Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2007; 62(4): 327-331. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.022
9. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) Pharmacogenetics and Imaging – Pharmacogenetics of Antidepressants association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(4): 239-258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
10. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(5): 473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
11. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(1): 20-31. doi: 10.1089/gtmb.2013.0217
12. Rotberg B, Kronenberg S, Carmel M, Frisch A, Brent D, Zalsman G, et al. Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23(2): 117-122. doi: 10.1089/cap.2012.0020
13. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci.* 2003; 91(4): 267-270.
14. Akimoto H, Oshima S, Sugiyama T, Negishi A, Nemoto T, Kobayashi D. Changes in brain metabolites related to stress resilience: Metabolomic analysis of the hippocampus in a rat model of depression. *Behav Brain Res.* 2018; 359: 342-352. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.017
15. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase

inhibitors. *J Neurosci*. 29(37): 11451-11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009

16. Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(9): 869-877. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.009

17. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007; 17(3): 325-330. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.013

18. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 72-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034

19. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 1(45): 183-194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011

20. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2014; 6(3): 241-251. doi: 10.1111/appy.12148

21. Murphy GM Jr, Sarginson JE, Ryan HS, O'Hara R, Schatzberg AF, Lazzaroni LC. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression. *Pharmacogenet Genom*. 2013; 23(6): 301-313. doi: 10.1097/FPC.0b013e328360b175

22. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 275(1-2): 2-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018

23. Willour VL, Chen H, Toolan J, Belmonte P, Cutler DJ, Goes FS, et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(3): 261-268. doi: 10.1038/sj.mp.4002141

24. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10-11): 2375-2397. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011

25. Chang HS, Won E, Lee HY, Ham BJ, Lee MS. Association analysis for corticotropin releasing hormone polymorphisms with the risk of major depressive disorder and the response to antidepressants. *Behav Brain Res*. 2015; 292: 116-124. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.005

26. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, Uher R, Placentino A, Giovannini C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(7): 867-874. doi: 10.1177/0269881110376683

27. Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(7): 1167-1172. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.015

28. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Kim YK, Lee SH, et al. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J*. 2004; 4(1): 29-33. doi: 10.1038/sj.tpj.6500217

29. Serretti A, Lorenzi C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rosini D, et al. SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13(2): 117-122. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00154-2

30. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet*. 1998; 18(1): 45-48. doi: 10.1038/ng0198-45

31. Hu Q, Zhang SY, Liu F, Zhang XJ, Cui GC, Yu EQ, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015; 172: 103-109. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.039

32. Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Takekita Y, Hosoi Y, et al. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(4): 1041-1044. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.019

33. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6(4): 339-346. doi: 10.1017/S1461145703003663

34. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord*. 2011; 128(1-2): 41-48. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.021

35. Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gasto C, Catalan R, Fananas L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord*. 2006; 90(2-3): 251-256. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.008

36. Chiesa A, Lia L, Alberti S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, et al. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014; 18(2): 97-102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073

37. Kocabas NA, Faghel C, Barreto M, Kasper S, Linotte S, Mendlewicz J, et al. The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25(4): 218-227. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283838b884

38. Wang Y, Liu X, Yu Y, Han Y, Wei J, Collier D, et al. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2012; 200(2-3): 1047-1050. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.024

39. Jha MK, Trivedi MH. Pharmacogenomics and Biomarkers of Depression. In: *Handb Exp Pharmacol*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018: 1-13. doi: 10.1007/164_2018_171

40. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabro M, et al. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 44: 271-278. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.005

41. Powell TR, Schalkwyk LC, Heffernan AL, Breen G, Lawrence T, Price T, et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptomic biomarkers for escitalopram response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(9): 1105-1114. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.009

42. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(6): 543-549. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004

43. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, DeRonchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol*. 2011; 2: 6. doi: 10.3389/fphar.2011.00006

44. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

45. Muller DJ, Keken I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.83894

46. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(4): 474-482. doi: 10.1097/FTD.0b013e32817d6f5d

47. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(1): 1-9.

48. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(3): 165-184. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5

49. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence me-

tabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(4): 537-546. doi: 10.2217/pgs.09.168

50. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, et al. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(2): 373-383. doi: 10.1111/bcp.12348

51. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(2): 133-141. doi: 10.1177/0269881113512041

52. Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(8): 1219-1232. doi: 10.1517/17425255.2015.1052791

53. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

54. Muller DJ, Keken I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.838944

55. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(2): 246-251.

56. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(4): 558-564. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x

57. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Muller DJ, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14(2): 176-181. doi: 10.1038/tpj.2013.12

58. Linnet K, Ejning TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(3): 157-169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.003

59. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289-312. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x

60. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuro psychiatr Genet*. 2015; 168(4): 274-283. doi: 10.1002/ajmg.b.32309

61. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr*. 2014; 19(2): 165-175. doi: 10.1017/S1092852913000436

62. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 75: 128-134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.011

63. Bousman CA, Forbes M, Jayaram M, Eyre H, Reynolds CF, Berk M, et al. Antidepressant prescribing in the precision medicine era: a prescriber's primer on pharmacogenetic tools. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1): 60. doi: 10.1186/s12888-017-1230-5

64. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102(1): 37-44. doi: 10.1002/cpt.597

65. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie*. 2017; 72(2): 311-318. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.018

66. Serretti A. The Present and Future of Precision Medicine in Psychiatry: Focus on Clinical Psychopharmacology of Antidepressants. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16(1): 1-6. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.1

67. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(9): 873-886. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282

68. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018; 26(2): 125-133. doi: 10.1016/j.jagp.2017.05.012

69. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014; 81(5): 1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.033

70. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic Determinants of Depression: Recent Findings and Future Directions. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015; 23(1): 1-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054

71. Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, et al. The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. *Neuron*. 2011; 70(2): 252-265. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.005

72. Levinson DF, Mostafavi S, Milanese Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7): 510-512. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.029

73. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*. 2018; 194: 22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002

74. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(4): 359-375. doi: 10.1038/mp.2008.125

75. Mbarek H, Milanese Y, Hottenga JJ, Ligthart L, de Geus EJC, Ehli EA, et al. Genome-Wide Significance for PCLO as a Gene for Major Depressive Disorder. *Twin Research and Human Genetics*. 2017; 20(4): 267-270. doi: 10.1017/thg.2017.30

76. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(1): 36-48. DOI: 10.1038/mp.2010.109

77. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*. 2016; 48(9): 1031-1036. doi: 10.1038/ng.3623

Сведения об авторах

Хохлов Леонид Константинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: al460935@yandex.ru

Лукьянов Николай Евгеньевич – студент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Information about the authors

Leonid K. Khokhlov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Yaroslavl State Medical University, e-mail: al460935@yandex.ru

Nikolay E. Lukyanov – Student, Yaroslavl State Medical University, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Статья получена: 28.12.2018. Статья принята: 26.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 28.12.2018. Accepted: 26.02.2019. Published: 26.04.2019.

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.6

Оценка медико-экологического компонента качества жизни по уровню риска заболеваемости массовыми неинфекционными заболеваниями

Прусакова А.В., Прусаков В.М.

ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» (665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60, Россия)

Автор, ответственный на переписку: Прусакова Александра Валерьевна, e-mail: alprus@mail.ru

Резюме

Для объективной оценки качества жизни (КЖ) на территориях с различной экологической нагрузкой и разработки рекомендаций по улучшению медицинской помощи применяют популяционные исследования детского населения. Цель настоящего исследования: оценка риска общей заболеваемости массовыми неинфекционными заболеваниями (МНИЗ) детского населения промышленных городов с различной экологической нагрузкой как показателя КЖ. Для оценки антропогенной нагрузки в промышленных городах анализировали загрязнение атмосферного воздуха вредными веществами. Оценку влияния локальных факторов городов определяли по относительным и атрибутивным рискам заболеваемости с использованием синхронных годовых и соответствующих изучаемому временному отрезку значений фоновой и оцениваемой заболеваемости, а влияние общих фоновых факторов – по значению исходной фоновой заболеваемости в начале периода многолетнего наблюдения. Для оценки и ранжирования изменений КЖ на территориях с различной экологической нагрузкой использовались результаты анализа многолетней динамики риска МНИЗ детского населения при длительном воздействии комплекса общих и локальных факторов среды обитания промышленных городов Иркутской области. Для этого использовали разработанные авторами критерии оценки степени напряжённости медико-экологической ситуации и силы воздействия факторов среды обитания на них по уровням относительного риска МНИЗ и соответствующие им уровни КЖ по указанному компоненту.

КЖ по показателю МНИЗ детей в рассматриваемый период снижается в целом от нарастающего воздействия общих фоновых (региональных) факторов на всей территории области, а в изучаемых городах дополнительно от воздействия локальных неблагоприятных факторов, в том числе антропогенного загрязнения атмосферного воздуха.

Существенное снижение локальной антропогенной нагрузки сопровождается уменьшением ассоциированной с ней дополнительной МНИЗ и выраженности дополнительного к фоновому снижению КЖ в промышленных городах области, особенно в Ангарске.

Ключевые слова: атмосферное загрязнение, массовые неинфекционные заболевания, относительный риск, атрибутивный риск, детское население, медико-экологическая ситуация, качество жизни

Для цитирования: Прусакова А.В., Прусаков В.М. Оценка медико-экологического компонента качества жизни по уровню риска заболеваемости массовыми неинфекционными заболеваниями. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 46-52. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.6

Estimation of the Medico-Ecological Component of Life Quality at the Level of Risk of Morbidity with Mass Non-Infectious Diseases

Prusakova A.V., Prusakov V.M.

Angarsk State Technical University (ul. Tchaikovsky 60, Angarsk 665835, Russian Federation)

Corresponding author: Alexandra V. Prusakova, e-mail: alprus@mail.ru

Abstract

For an objective assessment of the quality of life (QOL) in areas with different environmental pressures and the development of recommendations for improving medical care, population studies of children are used. The purpose of this study is to assess the risk of a general incidence of mass noncommunicable diseases (MND) of the child population of industrial cities with various environmental pressures as an indicator of QOL. To assess the anthropogenic load in industrial cities, atmospheric air pollution with harmful substances was analyzed. The assessment of the influence of local factors of cities was determined by relative and attributable risks of morbidity using synchronous annual and corresponding to the studied time interval values of background and estimated morbidity, and the influence of common background factors by the value of initial background morbidity at the beginning of the long-term observation period. To assess and rank changes in QOL in areas with different environmental loads, we used the results of the analysis of the long-term risk dynamics of the minority disease of children's population with long-term exposure to a complex of general and local environmental factors of industrial cities of the Irkutsk region. To do this, we used the criteria developed by the authors for assessing the

degree of tension of the medico-ecological situation and the strength of the impact of environmental factors on them by the relative risk levels of the minimum level and the corresponding QOL levels for the specified component. QOL in terms of the minimum number of children's diseases in the period under review decreases as a whole due to the increasing influence of general background (regional) factors throughout the region, and in the studied cities in addition from the influence of local adverse factors, including anthropogenic pollution of atmospheric air.

A significant decrease in the local anthropogenic load is accompanied by a decrease in the associated additional MND and the severity of the additional to the background decrease in QOL in the industrial cities of the region, especially in Angarsk.

Key words: atmospheric pollution, mass noncommunicable diseases, relative risk, attributive risk, child population, medical and ecological situation, quality of life

For citation: Prusakova A.V., Prusakov V.M. Estimation of the Medico-Ecological Component of Life Quality at the Level of Risk of Morbidity with Mass Noncommunicable Diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 46-52. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.6

Одним из методов объективной оценки качества жизни (КЖ) в современном здравоохранении являются популяционные исследования и мониторинг здоровья населения. Популяционные исследования КЖ населения позволяют совершенствовать систему контроля здоровья населения, анализировать параметры КЖ с целью разработки единых рекомендаций по улучшению медицинской помощи и формированию подходов к совершенствованию системы здравоохранения. Данные популяционных исследований КЖ у детского населения в разных регионах могут быть использованы для разработки региональных программ модернизации здравоохранения и медицинской профилактики с учётом климата, экономического положения, экологии и т.д. [1].

Общепринятого критерия КЖ пока нет [2, 3, 4]. Качество жизни как удовлетворённость потребностей человека характеризуют с помощью разнообразных составляющих, в частности таких, как состояние здоровья, качество здравоохранения, образования, питания, одежды, окружающей среды и т.д. [5].

В настоящее время к факторам, влияющим на здоровье населения, можно отнести социальную напряжённость, усугубление экологического кризиса и связанные с ним опасности нарушения или изменения окружающей среды (загрязнение атмосферного воздуха, воды, почвы, некачественные продукты питания и т.п.) [5].

Индикаторами неблагоприятного воздействия различных факторов среды обитания на здоровье населения территории, области, региона являются массовые неинфекционные заболевания (МНИЗ) населения и, особенно, наиболее чувствительной группы – детского населения. Согласно позиции ВОЗ, освещённой в документе «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг.» профилактика МНИЗ и борьба с такими заболеваниями являются одной из важнейших целей [6]. В связи с этим, МНИЗ можно использовать как один из показателей негативных изменений медико-экологического компонента КЖ.

Цель настоящего исследования: оценка риска МНИЗ детского населения промышленных городов с различной экологической нагрузкой как показателя КЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено ретроспективное аналитическое эпидемиологическое исследование с использованием данных о распространённости заболеваний всех классов среди детей 33 административных территорий Иркутской области по официальному формам статистической отчётности (форма № 12) за период 1988–2016 годов.

В исследование были включены промышленные города Ангарск, Шелехов, Усолье-Сибирское, Братск и

административный центр г. Иркутск и фоновые непромышленные территории Иркутской области – территории с наименьшими значениями заболеваемости детей (в состав которых входило от 17 до 27 территорий в разные годы). Города Шелехов, Братск и Ангарск были до 2000 г. официально отнесены к территориям экологического неблагополучия, в первых двух выполнялись программы по улучшению состояния окружающей среды [7].

Динамику годовых показателей заболеваемости и её риска на изучаемых территориях анализировали и оценивали с использованием фоновых (региональных) показателей общей заболеваемости детского населения, рассчитанных по методическим рекомендациям [8], а также с помощью расчёта относительных и атрибутивных рисков (в процентах и случаях на 1000 населения). Определялись также периоды и полупериоды колебаний годовых показателей, средние уровни риска заболеваемости, вокруг которых колеблются годовые их значения, как интегральная характеристика риска за период колебания.

Выбор для исследования общей заболеваемости всеми классами болезней детей обусловлен тем, что она представлена в основном неинфекционными заболеваниями (в среднем по Иркутской области за период исследования – более 90 % обращений); отражает полиморфный характер болезней с охватом различных систем организма как результат нарушений или срывов адаптации [9] в отдельных звеньях диффузной нейроиммунноэндокринной системы регуляции [10, 11] при воздействии всего многообразия факторов среды обитания; доступна по данным статистической отчётности для мониторинга медико-экологического компонента КЖ. Волнообразные динамики заболеваемости и её риска аппроксимировали полиномом 5-й степени (как наиболее адекватным для этих целей, согласно нашему опыту) с помощью программы Microsoft Excel.

В связи с этим, анализ и оценку динамики уровней риска МНИЗ выполняли по средним уровням относительного риска (ОР) заболеваемости периода или полупериода волнообразных колебаний годовых его показателей. Заболеваемость считали массовой, если её ОР превышает порог «массовости». В качестве порога «массовости» принимали значение верхней границы фонового риска: $1,0 + 2$ коэффициента вариации (КВ) в долях от 1 [12].

Для оценки уровней риска МНИЗ детей, степени напряжённости медико-экологической ситуации (МЭС) и силы воздействия факторов среды обитания на них использовали предложенные нами критерии [13, 14]: МНИЗ с фоновым (региональным) ОР заболеваемости (до 1,5) со слабым уровнем воздействия факторов, МЭС – относительно напряжённая; МНИЗ с повышенным уровнем ОР (от 1,5–1,8) умеренным уровнем воздействия факторов, МЭС – существенно напряжённая; МНИЗ с высоким уровнем

ОР (от 1,8–2,4) с сильным уровнем воздействия факторов, МЭС – высоко напряжённая (критическая); МНИЗ с очень высоким уровнем ОР ($\geq 2,4$) с очень сильным уровнем воздействия факторов МЭС – чрезвычайно напряжённая (катастрофическая). К указанным уровням предлагается ввести следующие уровни КЖ по медико-экологическому компоненту: удовлетворительный, пониженный, выраженно пониженный и очень выраженно пониженный. Локальные факторы промышленных городов включают загрязнение атмосферного воздуха вредными веществами, особенности природных и микроклиматических условий местности, социально-экономических условий, образа жизни, питания и др., отличные от учтённых осреднённых элементов нагрузки на фоновой территории.

Для оценки антропогенной нагрузки в промышленных городах использовали рассчитанные индексы загрязнения атмосферного воздуха: $K_{\text{сум}}$ [15] и комплексный индекс загрязнения атмосферы (КИЗА) согласно РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы», индекс загрязнения атмосферы (ИЗА), объёмы валовых выбросов [16] (и по данным государственных докладов о состоянии окружающей природной среды Иркутской области за 2000, 2002–2007, 2009–2016 годы).

Общая фоновая заболеваемость детей представляет собой среднюю из совокупности наименьших значений заболеваемости детей группы отдельных территорий, входящих в интервал средняя фоновая ± 2 сигмы вариационного ряда. Эта заболеваемость отражает воздействие усреднённых показателей географических, космофизических, природно-климатических факторов, особенностей микроклиматических и социально-экономических условий, образа жизни населения, питания и других факторов совокупности территорий, формирующих фоновую заболеваемость. По концепции относительного риска это общие для всех других территорий и городов факторы, обуславливающие уровень заболеваемости совместно с локальными факторами на каждой территории.

Для оценки влияния локальных факторов городов определяли относительные и атрибутивные риски заболеваемости с использованием синхронных годовых и соответствующих изучаемому временному отрезку значений фоновой и оцениваемой заболеваемости согласно методическим рекомендациям [8].

Воздействие на указанные показатели риска общих фоновых региональных факторов и локальных факторов промышленных городов в условиях нарастающей фоновой заболеваемости оценивали с использованием фоновой заболеваемости, полученной на начальном отрезке исследуемого массива данных, включающем годы до и после 1991 г. – начала смены общественной формации (1988–2001 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно анализу собственных данных о выбросах за 1994–2016 гг. и за 1986, 1990–1997 гг., представленных в [16], валовые выбросы вредных веществ в атмосферу в г. Ангарске в 1999–2001 гг. снизились по сравнению с 1986, 1990 и 1991 гг. в 2,6 раза, снижение в 2014–2016 гг. составило 2,2 раза, в г. Братске – соответственно в 1,8 и 1,6 раза, в г. Шелехове – в 2,0 и 1,7 раза, в г. Иркутске – в 2,0 и 2,0 раза и в г. Усолье-Сибирское – в 2,4 и 4,3 раза (рис. 1).

Представленная динамика валовых выбросов является результатом сокращения производственных мощностей за счёт остановки некоторых предприятий, технологических установок и существенного снижения объёмов производства [16], особенно в г. Ангарске и Усолье-Сибирское.

По показателям $K_{\text{сум}}$ и КИЗА расчёты были выполнены по имеющимся данным за период 2001–2015 гг. При оценке загрязнения воздуха в городах Усолье-Сибирское и Ангарск выявлена тенденция к снижению этих показателей, а в городах Братск, Иркутск и Шелехов – тенденция к росту.

Согласно данным государственных докладов [17, 18, 19, 20], г. Братск и г. Иркутск в 2000–2016 гг. были отнесены к городам с очень высокими уровнями загрязнения атмосферного воздуха ($\text{ИЗА} \geq 14$), г. Усолье-Сибирское, г. Шелехов и г. Ангарск (до 2010 г.) – с высокими уровнями загрязнения. По данным Росгидромета, города Братск и Иркутск в настоящее время включены в Приоритетный список городов России, имеющих наибольший уровень загрязнения атмосферного воздуха. Город Ангарск не упоминается среди городов указанного списка с 2011 г. [21].

Для динамики годовых показателей общей заболеваемости детей на всех изучаемых территориях характерен волнообразный характер и рост в период 1988–2016 гг.

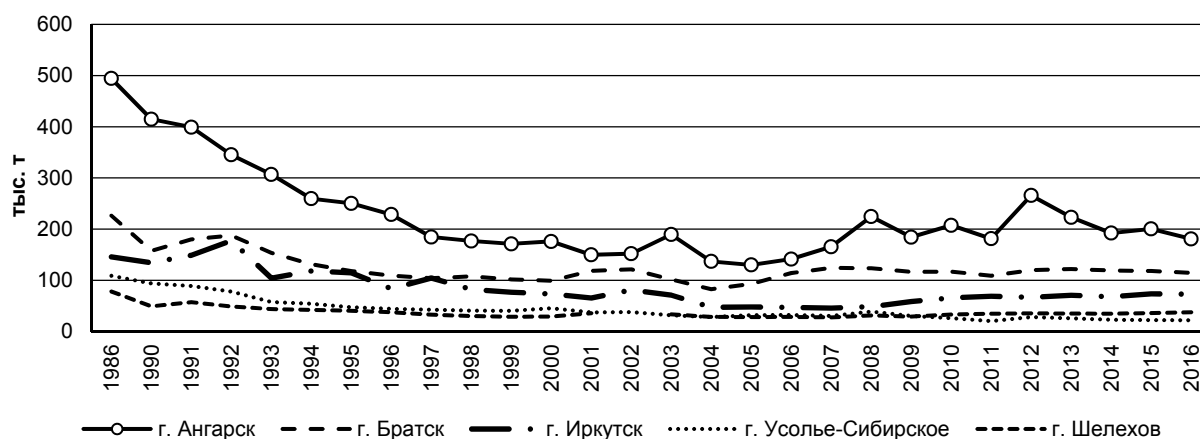


Рис. 1. Динамика суммарных выбросов загрязняющих веществ в атмосферу по промышленным городам Иркутской области за период 1994–2016 гг.

Fig. 1. Dynamics of total emissions of pollutants into the atmosphere in industrial cities of the Irkutsk region for the period 1994–2016.

(рис. 2). Выраженный рост заболеваемости наблюдается на фоновой территории в 1,8 раза, в г. Иркутске – в 2,7 раза, г. Шелехове – в 1,9 раза, г. Братске – в 1,9 раза и г. Усолье-Сибирское – в 1,5 раза. У детей в г. Ангарске динамика заболеваемости не имеет тенденции роста (в пределах 1,1 раза в конце периода наблюдения) по отношению к исходным показателям.

Динамика годовых показателей относительного риска общей заболеваемости детей всех изучаемых городов в 1988–2016 гг. также имеет выраженный волнообразный характер с различными фазами максимумов и минимумов, амплитудами и направленностью трендов (рис. 3, 4).

Осреднённый уровень ОР общей заболеваемости детей всеми болезнями в рассматриваемый период, с

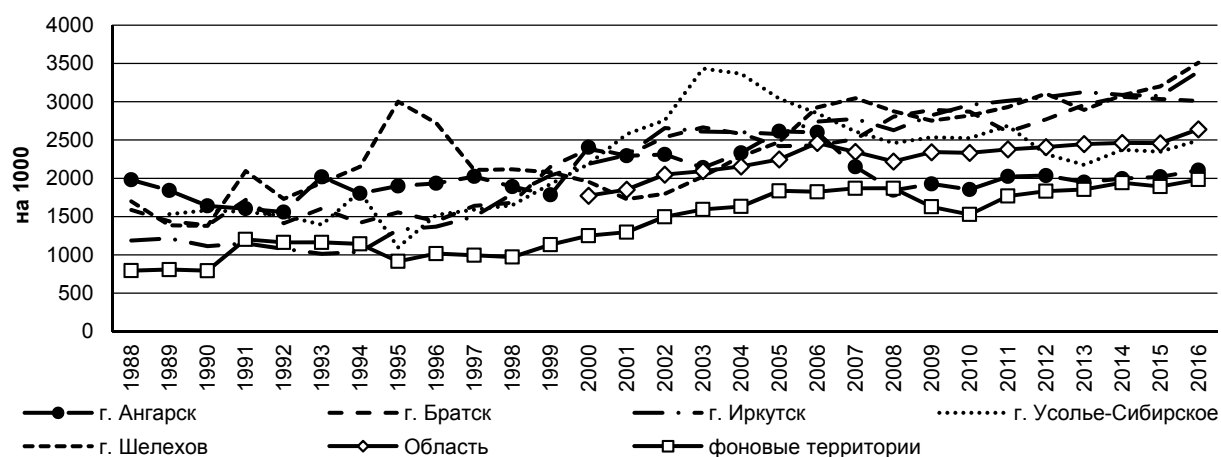


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости детей в промышленных городах Иркутской области и на фоновых территориях в 1988–2016 гг.
Fig. 2. Dynamics of the overall incidence in children in the industrial cities of the Irkutsk region and in the background area in 1988–2016.

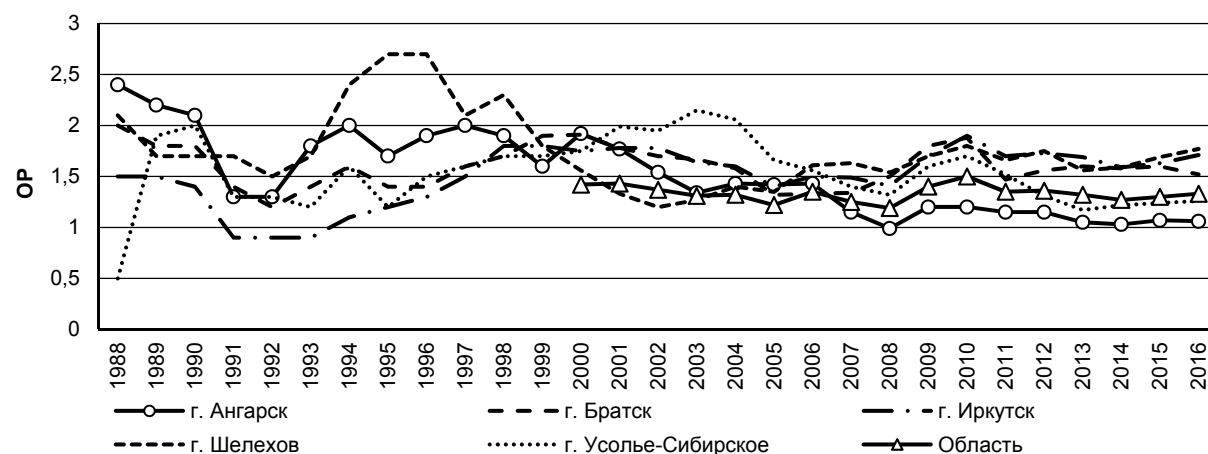


Рис. 3. Относительный риск общей заболеваемости у детей в промышленных городах Иркутской области за период 1988–2016 гг.
Fig. 3. Relative risk of overall incidence in children in industrial cities of the Irkutsk region for the period 1988–2016.

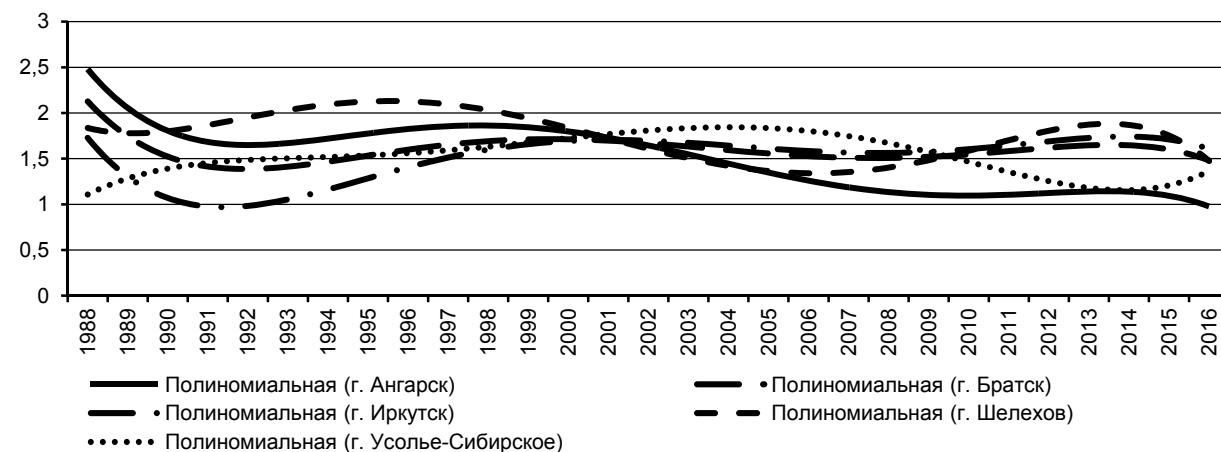


Рис. 4. Динамика показателей относительного риска общей заболеваемости у детей в промышленных городах Иркутской области за период 1988–2016 гг. (кривые аппроксимированы полиномиальной функцией 5-го порядка).
Fig. 4. Dynamics of the relative risk of overall incidence in children in the industrial cities of the Irkutsk region for the period 1988–2016 (the curves are approximated by a polynomial function of the 5th order).

учётom возрастающего фона, в Ангарске снизился с 2,0 до 1,1, в Усолье-Сибирское – с 1,7 до 1,2 и в Шелехове – с 1,8–2,1 до 1,7, в Братске незначительно изменялся с 1,7 до 1,6, а в Иркутске вырос с 1,3 до 1,7. Таким образом, в городах Шелехов и Ангарск риск снижался с высокого уровня до повышенного и уровня фона соответственно, в г. Усолье-Сибирское – с повышенного до уровня близкого к фону. В г. Иркутске риск возрастал с фонового до повышенного уровня. В г. Братске повышенный уровень риска заболеваемости детей выявлялся на протяжении 29 лет.

Напряжённость МЭС снижается в городах Шелехов и Ангарск с высоко напряжённой до существенно напряжённой и до удовлетворительной соответственно, а в г. Усолье-Сибирское – с существенно напряжённой до относительно напряжённой, в г. Братске остаётся существенно напряжённой, а в г. Иркутске усиливается с относительно напряжённой до существенно напряжённой.

ОР отражает пропорциональное увеличение заболеваемости в ответ на воздействие локальных факторов и изменение его уровней. Число обусловленных локальными факторами заболеваний и их доля в общей заболеваемости на территории определяется атрибутивным риском (АР). В 2012–2016 гг. обусловленная локальными факторами заболеваемость детей по АР в городах Шелехов, Иркутск и Братск существенно увеличивается дополнительно к фоновой соответственно на 1259,7, 1249,3 и 1067,8 случая на 1000 детей по сравнению с исходным приростом к фону, в 1988–2001 гг. – соответственно на 879,8, 405,9 и 567,0 случая. Дополнительная заболеваемость в г. Усолье-Сибирское в 2002–2006 гг. возрастает до 1414,8 по сравнению с исходной 552,2 случая на 1000 детей и снижается в 2012–2016 гг. до 442,0 случая на 1000 детей. Обусловленная локальными факторами заболеваемость в г. Ангарске за период наблюдения снизилась с 778,0 (1988–2001 гг.) до 122,0 (в 2012–2016 гг.) случая на 1000 детей.

В городах с очень высоким и высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха (Братск, Иркутск и Шелехов) дополнительный прирост заболеваемости позволяет сделать вывод о связи его с ростом фоновой заболеваемости и сохранением достаточно выраженной силы воздействия локальных факторов. В тех городах, где произошло снижение промышленного потенциала и загрязнения атмосферного воздуха (Усолье-Сибирское и Ангарск), снижение ОР до фонового уровня и в пределах его колебаний сопровождается существенным снижением числа дополнительных случаев заболеваний и их вклада в заболеваемость в целом на территории соответственно до 18,7 и 5,7 %. Можно сделать вывод, что воздействие локальных факторов промышленных городов обусловлено загрязнением атмосферного воздуха и уровнем промышленного потенциала, по крайней мере, это справедливо для города Ангарска.

Заболеваемость на фоновых территориях выросла в 2002–2011 гг. и в 2012–2016 гг. по отношению к заболеваемости 1988–2001 гг. соответственно примерно в 1,6 и 1,8 раза. Исходный фоновый уровень риска заболеваемости в данном случае соответствует слабому уровню воздействия осреднённых локальных факторов фоновых территорий, период 2002–2011 гг. можно оценивать, соответственно, как заболеваемость МНИЗ с повышенным, а в 2012–2016 гг. – с высоким уровнем риска. Отсюда следует, что уровень воздействия факторов фоновой территории

возрастает с умеренного до сильного. Возможно, это обусловлено факторами социальной и экономической напряжённости, влияющими на здоровье населения и возникшими в рассматриваемый период, начиная с 1991 г.

Заболеваемость в конце наблюдаемого периода на фоновых территориях возрастает на 855 случаев на 1000 детей дополнительно к исходной фоновой заболеваемости за счёт усиления воздействия общих для региона фоновых факторов. Эта дополнительная, ассоциированная с воздействием общих фоновых факторов, заболеваемость совместно с заболеваемостью, ассоциированной с воздействием локальных факторов, и с исходной фоновой заболеваемостью и формируют МНИЗ на территории каждого города в 2012–2016 гг.

При использовании исходной фоновой заболеваемости для определения ОР в 2012–2016 гг. его уровни от воздействия локальных и общих для всех территорий факторов определяются в г. Ангарске на уровне 1,9, в г. Усолье-Сибирское – 2,2, в г. Братске – 2,8, в г. Шелехове – 3,0 и в г. Иркутске – 3,0. Полученные уровни ОР и АР в конце рассматриваемого периода на различных территориях позволили отметить, что общая заболеваемость детей на фоновой территории в 2012–2016 гг. достигает уровня МНИЗ с высокими значениями ОР, ассоциируемые с усиливающимся воздействием общих факторов среды обитания и АР, составляющей 49,2 % от общего числа заболеваний.

Общая заболеваемость детей в г. Ангарске сохраняется на уровне МНИЗ с высокими уровнями ОР и АР (46,4 %), обусловленными усиливающимся воздействием общих факторов среды обитания и незначительным (6,0 %) влиянием локальных факторов. Общая заболеваемость детей в г. Усолье-Сибирское снижается до верхней границы уровня МНИЗ с высокими значениями ОР и АР (40,0 %), в основном за счёт усиливающегося воздействия общих факторов и в меньшей степени (18,9 %) влияния локальных факторов. Заболеваемость всеми болезнями детей в городах Братск, Иркутск и Шелехов в 2012–2016 гг. сохраняется на уровне МНИЗ с очень высокими значениями ОР и АР в результате существенного влияния локальных факторов среды обитания города (36,0, 39,7 и 39,9 % соответственно) и усиливающегося воздействия общих фоновых факторов (31,6, 29,8 и 29,7 %).

На основании вышеприведённых уровней наблюдаемых МНИЗ от воздействия локальных и возрастающих общих факторов на рассмотренных территориях можно оценить МЭС и соответствующие изменения КЖ. Несмотря на отсутствие промышленного загрязнения на фоновых территориях, МЭС в них, также как и в городах Ангарск, Усолье-Сибирское в 2012–2016 гг., соответствовала критериям уровня высоко напряжённой ситуации или «критической» МЭС (по классификации МР «Комплексная гигиеническая оценка степени напряжённости медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения» (1997 г.), а КЖ на указанных территориях можно считать выраженно пониженным. В городах Братск, Иркутск и Шелехов МЭС соответствует критериям чрезвычайно напряжённой или «катастрофической» и обуславливает, по нашему мнению, очень выраженно пониженное КЖ по медико-экологическому компоненту.

Если в первой группе территорий основную роль в формировании неблагоприятной МЭС играет нарас-

тающее воздействие общих для всех территорий так называемых фоновых факторов, то во второй группе территорий существенная роль принадлежит локальным факторам среды и общим для всех территорий фоновым факторам с незначительным преобладанием локальных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие на детские контингенты общих природно-климатических и социально-экономических факторов среды обитания всех административных территорий Иркутской области в 1988–2016 гг. нарастало и сопровождалось после 1991–2001 гг. существенным ростом общей заболеваемости детей до уровня МНИЗ с высоким риском заболеваемости на непромышленных, так называемых фоновых территориях. Это обусловило выражено пониженное КЖ.

Воздействие локальных факторов городов при сохранении промышленного потенциала и загрязнения атмосферного воздуха совместно с общими региональными (фоновыми) факторами в рассматриваемый период сопровождается ростом МНИЗ детей с уровня повышенного или высокого до очень высокого риска и снижения КЖ до очень выражено пониженного. При существенном снижении промышленного потенциала и загрязнения атмосферного воздуха роль локальных факторов в формировании МНИЗ детей может уменьшаться до малозначимых величин. Роль общих фоновых факторов в формировании МНИЗ в этом случае может приобретать главное значение, как это наблюдается, в г. Ангарске.

На всех рассмотренных территориях в последние годы ведущая или существенная роль в формировании МНИЗ детей в целом и снижении КЖ по медико-экологическому компоненту принадлежит усиливающемуся воздействию общих (фоновых) факторов среды обитания, в том числе природно-климатических и социально-экономических. В зависимости от уровней совместно воздействующих локальных факторов территорий роль общих факторов изменяется от существенной до основной и главной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ионова Т.И., Никитина Т.П. Популяционные исследования качества жизни в педиатрии. *Вестник Межнацио-нального центра исследования качества жизни*. 2017; (29-30): 69-75.
2. Ферару Г.С. Мониторинг качества жизни населения как инструмент оценки эффективности управления на муниципальном уровне. *Современные технологии управления*. 2015. 9(57): 49-53.
3. Кривошей В.А., Школкина Н.В. Качество жизни и показатели уровня жизни населения. *Фундаментальные и прикладные исследования кооперативного сектора экономики*. 2013; 4: 3-6.
4. Кокорев В.Н. Уровень жизни, качество жизни: содержание, индикаторы. В кн.: Дахин А.В., Халин А.А. (ред.) *Актуальные вопросы современного развития России. Основные итоги научной работы в Нижегородском институте управления в 2016 г.* Нижний Новгород; 2017: 233-240.
5. *Качество жизни*. URL: <http://www.center-yf.ru/data/stat/Kachestvo-zhizni.php> (дата обращения 12.04.2018)
6. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO; 2014. URL: <http://apps.who.int> (дата обращения 01.07.2016).
7. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России». В кн.: Марфенин Н.Н., Степанов С.А. (ред.). *Россия в окружающей среде: 2006 (аналитический ежегодник)*. М.: МНЭПУ, Авант; 2007.

8. *Определение и использование региональных фоновых показателей нарушений здоровья населения для оценки риска и экологического состояния территорий: Методические рекомендации*. Ангарск, 2002: 68.

9. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. Санкт-Петербург, 2002: 103 URL: <http://www.medline.ru/public/monografy/toxicology/p3-toxicometrics/p2.phtml> (дата обращения 01.04.2018)

10. Лобеева Н.В., Цветикова Л.Н., Атякин Д.А. Адаптация функциональных систем при действии на организм экзогенных физических и химических факторов: нейроиммуноэндокринологические аспекты. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016; 19(3): 124-131.

11. Ковалов С.С., Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Кветной И.М. *Профилактическая нейроиммуноэндокринология*. СПб.: Прайм-Еврознак, 2008.

12. Прусакова А.В., Прусаков В.М. Методический комплекс для оценки массовой неинфекционной заболеваемости и медико-экологической ситуации на территории. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 811-817. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-811-816

13. Прусаков В.М., Прусакова А.В. Роль специфичности и неспецифичности воздействия локальных факторов среды обитания в формировании массовых неинфекционных заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 922-929. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-922-929

14. Прусаков В.М., Прусакова А.В. Динамика риска заболеваемости и адаптационного процесса как показатели воздействия локальных факторов окружающей среды на население. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(2): 124-131. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-2-124-131

15. Суржиков В.Д., Шевырева М.П., Самуйло О.И., Кухтерина Е.А., Недогибченко М.К. *Оценка влияния атмосферных загрязнений и метеорологических условий на показатели обра-щаемости за скорой медицинской помощью (Методические рекомендации)*. М.; Новокузнецк; 1991.

16. Лещенко Я.А., Бодиевкова Г.М., Рукавишников В.С., Коровин С.А., Гольменко А.Д. *Условия жизни и здоровье населения Иркутской области*. Иркутск: ВСНЦ СО РАМН, 2001.

17. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2013 году». Иркутск: Изд-во Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН; 2014.

18. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2014 году». Иркутск: Форвард; 2015.

19. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2015 году». Иркутск: ООО Изд-во «Время странствий»; 2016.

20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017: 16-17.

21. Приоритетный список городов с наибольшим уровнем загрязнения атмосферного воздуха, Федеральная Служба Гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды. URL: <http://voeikovmgo.ru/index.php?id=681%26lang=ru> (дата обращения 24.09.2018).

REFERENCES

1. Ionova TI, Nikitina TP. Population research of the quality of life in pediatrics. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni*. 2017; (29-30): 69-75. (In Russ.)
2. Feraru GS. Monitoring of the quality of life of the population as a tool for assessing the effectiveness of management at the municipal level. *Sovremennye tekhnologii upravleniya*. 2015; 9(57): 49-53. (In Russ.)
3. Krivoshey VA, Shkolnikina NV. Quality of life and indicators of the standard of living of the population. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya kooperativnogo sektora ekonomiki*. 2013; 4: 3-6. (In Russ.)

4. Kokorev VN. Standard of living, quality of life: content, indicators. In: Dakhin AV, Khalin AA. (Eds.) *Aktual'nye voprosy sovremennogo razvitiya Rossii. Osnovnye itogi nauchnoy raboty v Nizhegorodskom institute upravleniya v 2016 g.* Nizhny Novgorod; 2017: 233-240. (In Russ.)
5. *The quality of life.* URL: <http://www.center-yf.ru/data/stat/Kachestvo-zhizni.php> (access date April 12, 2018).
6. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. Geneva: WHO; Switzerland. 2014. (access date July 1, 2016).
7. Revich BA. "Hot spots" of chemical pollution of the environment and health of the population of Russia. In: Marfenin NN, Stepanov SA. (Eds.) *Rossiya v okruzhayushchem mire: 2006 (analiticheskiy ezhegodnik)*. M.: MNEPU, Avant; 2007: 192. (In Russ.)
8. *Determination and use of regional background indicators of public health violations for risk assessment and ecological status of territories: Methodical recommendations.* Angarsk, 2002: 68. (In Russ.)
9. Kutsenko SA. *Fundamentals of Toxicology* Saint Petersburg, 2002. URL: <http://www.medline.ru/public/monografi/toxicology/p3-toxicometrics/p2.phtml> (access date April 1, 2018) (In Russ.)
10. Lobeeva NV, Tsvetkova LN, Atyakshin DA. Adaptation of functional systems under the action of exogenous physical and chemical factors on the body: neuroimmune-endocrinological aspects. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny.* 2016; 19(3): 124-131. (In Russ.)
11. Konovalov SS, Ilitsky AN, Proschaev KI, Kvetnoy IM. *Prophylactic neuroimmunendocrinology.* Saint Petersburg: Praym-Ev-roznak, 2008. (In Russ.)
12. Prusakova AV, Prusakov VM. Methodological complex for assessing the mass non-infectious morbidity and medical-ecological situation in the territory. *Gigiena i sanitariya.* 2016; 95(9): 811-817. doi:10.18821/0016-9900-2016-95-9-811-816 (In Russ.)
13. Prusakov VM, Prusakova AV. The role of specificity and not specificity of the influence of local factors of the habitat in formation of mass noninfectious diseases. *Gigiena i sanitariya.* 2017; 96(10): 922-929. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-922-929 (In Russ.)
14. Prusakov VM, Prusakova AV. The dynamics of the risk of morbidity and adaptation process as indicators of the impact of local environmental factors on the population. *Gigiena i sanitariya.* 2018; 97(2): 124-131. doi:10.18821/0016-9900-2018-97-2-124-131 (In Russ.)
15. Surzhikov VD, Shevyreva MP, Samuilo OI, Kukhterina EA, Nedogibchenko MK. *Assessment of the impact of atmospheric pollution and meteorological conditions on the rates of emergency medical assistance. Methodical recommendations.* M.; Novokuznetsk; 1991. (In Russ.)
16. Leshchenko YaA, Bodienkova GM, Rukavishnikov VS, Korovin SA, Golmenko AD. *Living conditions and health of the population of the Irkutsk region.* Irkutsk: VSNTS SB RAMS, 2001. (In Russ.)
17. State report "On the state and protection of the environment of the Irkutsk region in 2013". Irkutsk: Izd-vo Instituta geografii im. V.B. Sochavy SO RAN; 2014. (In Russ.)
18. State report "On the state and protection of the environment in the Irkutsk region in 2014". Irkutsk: Forward; 2015. (In Russ.)
19. State report "On the state and protection of the environment in the Irkutsk region in 2015". Irkutsk: OOO Izd-vo «Vremya stranstviy»; 2016. (In Russ.)
20. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; 2017. (In Russ.)
21. Priority list of cities with the highest level of air pollution, Federal Service for Hydrometeorology and Environmental Monitoring. URL: <http://voeikovmgo.ru/index.php?id=681%26lang=ru> (access date September 24, 2018) (In Russ.)

Сведения об авторах

Прусакова Александра Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры экологии и безопасности деятельности человека, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», e-mail: alprus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2114-7389>

Прусаков Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, руководитель органа по оценке риска ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», e-mail: vmprusak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5130-3202>

Information about the authors

Alexandra V. Prusakova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Ecology and Vital Activity Security, Angarsk State Technical University, e-mail: alprus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2114-7389>

Valery M. Prusakov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Ecology and Vital Activity Security, Head of the Risk Assessment Board, Angarsk State Technical University, e-mail: vmprusak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5130-3202>

Статья получена: 10.12.2019. Статья принята: 05.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 10.12.2019. Accepted: 05.03.2019. Published: 26.04.2019.

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.7

Оценка валидности индекса психокардиологической коморбидности в практике врача-кардиолога

Дорофейкова М.В.¹, Задворьев С.Ф.², Петрова Н.Н.³, Яковлев А.А.^{2,3}

¹ ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Россия); ² СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (194354, г. Санкт-Петербург, пер. Учебный, 5, Россия); ³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Задворьев Сергей Фёдорович, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru

Резюме

Актуальность. Целесообразность создания скринингового индекса коморбидности психических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача-кардиолога диктует необходимость валидации существующих алгоритмов.

Цель: валидировать ранее предложенный нами Индекс психокардиологической коморбидности в отношении рекомендации амбулаторного приёма психофармакотерапии для пациентов кардиологического отделения стационара.

Методы. Ретроспективно были исследованы медицинские записи 302 пациентов, госпитализированных в кардиологическое стационарное отделение. Проведён ROC-анализ для оценки предсказательной ценности ранее предложенного Индекса в отношении амбулаторной психофармакотерапии у кардиологических пациентов.

Результаты. Распространённость амбулаторного назначения психофармакотерапии у обследованных пациентов составила 15,2 %, эта группа пациентов была более полиморбидная и характеризовалась более высокой долей женщин и более высокой распространённостью лабильного течения артериальной гипертензии. Профиль назначенной психофармакотерапии характеризовался преобладанием групп препаратов с седативным действием – небензодиазепиновых транквилизаторов, седативных антипсихотиков и нормотимиков. Анализ воспроизводимости Индекса психокардиологической коморбидности проведён на группе пациентов, госпитализированных в стационар кардиологического профиля ($n = 302$). Индекс вычислен по алгоритму $I = D + 3(6) \times C + 3 \times P + 8 \times L$, где: D – число коморбидных диагнозов; C – дрожь в грудной клетке или сердцебиение, дебютировавшие до 55 (3 балла) или 50 лет (6 баллов); P – женский пол; L – лабильная артериальная гипертензия. Площадь под ROC-кривой в группе валидации составила $0,828 \pm 0,035$ ($p < 0,001$). Положительное прогностическое значение максимально для пороговых значений индекса ≥ 13 .

Вывод. Предлагаемый Индекс психокардиологической коморбидности валиден в отношении предсказания назначения психофармакотерапии в практике врача-кардиолога стационара.

Ключевые слова: психосоматическая кардиология, скрининг, прогностический индекс, валидация

Для цитирования: Дорофейкова М.В., Задворьев С.Ф., Петрова Н.Н., Яковлев А.А. Оценка валидности индекса психокардиологической коморбидности в практике врача-кардиолога. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 53-56. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.7

Assessment of the Validity of the Psycho-Cardiological Comorbidity Index in the Practice of a Cardiologist

Dorofeykova M.V.¹, Zadvorev S.F.², Petrova N.N.³, Yakovlev A.A.^{2,3}

¹ Sechenov Institute of Evolutionary physiology and biochemistry of the Russian Academy of Sciences (pr. Toreza 44, Saint Petersburg 194223, Russian Federation), ² Saint-Petersburg City Hospital N 2 (per. Uchebnyi 5, Saint Petersburg 194354, Russian Federation), ³ Saint-Petersburg State University (Universitetskaya nab. 7-9, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

Corresponding author: Sergei F. Zadvorev, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru

Abstract

Background. The feasibility of creating a screening Index for the comorbidity of mental disorders and cardiovascular diseases in the practice of the cardiologist dictates the need to validate existing algorithms.

Aim. To validate the previously proposed Index of psychocardiac comorbidity in prediction of outpatient recommendation of psycho-pharmacotherapy for cardiology patients.

Materials and methods. Medical records of 302 consecutive patients of cardiac in-patient department were retrospectively analyzed with ROC-curve to estimate the predictive value of previously proposed Index of psychocardiac comorbidity for out-patient recommendation of psycho-pharmacotherapy.

Results. The prevalence of outpatient psycho-pharmacotherapy in the examined patients was 15.2 %; this group of patients was more polymorbid and was characterized by a higher proportion of women and a higher prevalence of a

labile course of arterial hypertension. The sedative antipsychotics, non-benzodiazepine tranquilizers and mood stabilizers were predominant pharmacological groups. An analysis of reproducibility of Index of psychocardiac comorbidity was provided on a cohort of cardiology in-patient department ($n = 302$). Index calculated by using the formula $I = C + 3(6) \times Q + 3 \times W + 8 \times A$ (C – number of Comorbid diagnoses, Q – Quake in the chest, palpitations or arrhythmia, onset before 55 (3 points) or 50 (6 points) years; W – Women; A – labile Arterial hypertension). Area under ROC-curve in validation cohort was 0.828 ± 0.035 ($p < 0.001$). Positive predictive value of Index was maximal for the score of ≥ 13 .

Conclusion. The proposed Index of psychocardiac comorbidity is a valid tool to predict the prescription of psychopharmacotherapy in cardiology patients.

Key words: psychosomatic cardiology, screening, prognostic index, validation

For citation: Dorofeikova M.V., Zadvorev S.F., Petrova N.N., Yakovlev A.A. Assessment of the validity of the psycho-cardiological comorbidity index in the practice of a cardiologist. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 53-56. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.7

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы особенностей и структуры психических расстройств в кардиологической практике широко и многогранно изучены как в России [1, 2], так и за рубежом [3]. Убедительно показано, что в спектре пациентов с наиболее распространёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями доминируют соматоформные, аффективные, ипохондрические и тревожные расстройства [2].

Достигнутый успех в области описания спектра симптоматики, однако, не сопровождается прогрессом в области повышения выявляемости психических расстройств в этой категории пациентов. Низкая эффективность диагностики психических расстройств в данной популяции больных диктует необходимость создания простых клинических алгоритмов скрининга психокардиологической коморбидности.

Существует несколько вспомогательных методик для выявления тревожных, депрессивных и соматоформных расстройств в общей практике. Доступные шкалы, такие, как, например, шкала оценки здоровья (PHQ-15) [4], валидны в отношении соматоформных расстройств [5], однако они требуют времени для заполнения, обработки результатов и достаточного уровня когнитивного функционирования пациентов, и недостаточно универсальны

для диагностики коморбидности с широким спектром расстройств.

Ранее нами был предложен Индекс психокардиологической коморбидности, которая была разработана с целью предсказания вероятности назначения психофармакотерапии [6]. Когорта создания индекса состояла из 1031 пациентов средним возрастом $66,8 \pm 13,1$ года, госпитализированных в плановом порядке в 25 % случаев. Предложенный индекс прямо коррелировал с вероятностью рекомендации кардиологом пациенту психофармакотерапии на амбулаторный этап лечения.

Индекс психокардиологической коморбидности, определяется по регрессионной формуле:

$$И = 8 \times Л + Д + 3 \times П + 3(6) \times С,$$

где: Л – лабильная или пароксизмальная артериальная гипертензия (не менее одного в неделю симптомного кризового подъёма артериального давления); Д – число сопутствующих диагнозов; П – женский пол; С – сердцебиение или нарушения сердечного ритма с дебютом до 55 лет (3 балла) или до 50 лет (6 баллов). Ранее была продемонстрирована его ассоциация с выраженностью тревоги и депрессии, определяемых при помощи шкалы HADS, и отрицательное прогностическое значение в отношении верификации острого инфаркта миокарда без

Характеристика обследованных пациентов

Таблица 1

Table 1

Characteristics of evaluated patients

Показатель	Группа 1	Группа 2	Совокупная когорта
Число пациентов, чел.	46	256	302
Женщины, %	80***	50	55
Средний возраст, лет $\pm$ ст. отклонение	$69,5 \pm 15,0$	$68,0 \pm 12,5$	$68,3 \pm 12,8$
Торпидное течение АГ, %	10	10	10
Лабильное течение АГ, %	72***	24	31
Перебои в работе сердца / дрожь в грудной клетке / аритмии с дебютом до 50 лет, %	25*	9	12
Декомпенсация ХСН, %	5	16	14
Острая боль в грудной клетке, %	84	80	81
Боль атипичного ангинозного или неангинозного характера, %	43	35	37
Плановый порядок госпитализации, %	11	20	18
Диагноз направляющего учреждения «ОКСбпСТ», %	71	67	68
Гипертонический криз на момент поступления, %	57	25	29
Число сопутствующих диагнозов (некардиологических) $\pm$ станд. отклонение	$4,5 \pm 1,5$ ***	$3,6 \pm 1,6$	$3,7 \pm 1,7$
Госпитализированы для планового оперативного лечения, %	0	7	6
В прошлом педагог, медицинский работник или психолог, %	0	6	5

Примечания. Лабильная АГ: кризовое течение АГ с систематическими симптомными кризовыми подъёмами АД не реже 1 раза в неделю на фоне регулярного приёма гипотензивных препаратов, или гипертония белого халата, или маскированная АГ. Уровень достоверности выявленных различий между подгруппами: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST на ЭКГ. Группа 1 – пациенты, получившие рекомендацию амбулаторной психофармакотерапии, Группа 2 – пациенты, не получившие такой рекомендации.

подъёма сегмента ST у пациентов, госпитализируемых с представлением об остром коронарном синдроме [7], однако воспроизводимость шкалы не была проверена.

ЦЕЛЬ

Валидировать ранее предложенный нами Индекс психокardiологической коморбидности и количественно оценить его диагностическую ценность в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Архивным методом были исследованы медицинские записи 302 пациентов, госпитализированных в стационар в экстренном или плановом порядке. Больные были включены в исследование в период с июля 2017 по июль 2018 г. в Городской многопрофильной больнице № 2 г. Санкт-Петербурга. Все включённые в исследование пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета. Клинико-демографические, анамнестические характеристики и нозологический профиль обследованных пациентов представлены в таблице 1. В зависимости от наличия или отсутствия рекомендации амбулаторной психофармакотерапии, больные были определены в группу 1 ($n = 46$) или группу 2 ($n = 256$).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью методов описательной статистики (определение средней арифметической, стандартного отклонения), ROC-анализа с оценкой стандартной ошибки площади под ROC-кривой (AUC) и с оценкой значимости отличия AUC от 0,50. Для сопоставления средних величин применён непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Статистический анализ полученных данных проведён при помощи программы SPSS 17.0 (IBM Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространённость назначения психофармакотерапии в обследованной группе пациентов составила 15,2 %. Профиль назначенной терапии представлен в таблице 2.

Таблица 2
Частота рекомендации амбулаторной психофармакотерапии в обследованной группе пациентов
Table 2
Rate of recommendation of outpatient psychopharmacotherapy in evaluated cohort

Группы психотропных препаратов	Количество пациентов, абс. (%) от общего числа рекомендаций
Противодементные препараты	4 (8)
Нормотимики	7 (14)
Ноотропные препараты	1 (2)
Бензодиазепиновые анксиолитики	2 (4)
Небензодиазепиновые анксиолитики	17 (34)
Антидепрессанты	5 (10)
Седативные антипсихотические средства	10 (20)
Другое (биологически активные добавки, имеющие в перечне показаний лечение тревоги, астении, аффективных нарушений)	3 (6)

Наиболее высокая частота назначения была характерна для различных групп препаратов с седативным действием.

Оценка воспроизводимости результатов оценки предтестовой вероятности назначения психофармакотерапии при помощи Индекса Психокardiологической коморбидности демонстрирует значимое положительное предсказательное влияние предложенного индекса в когорте валидации (рис. 1).

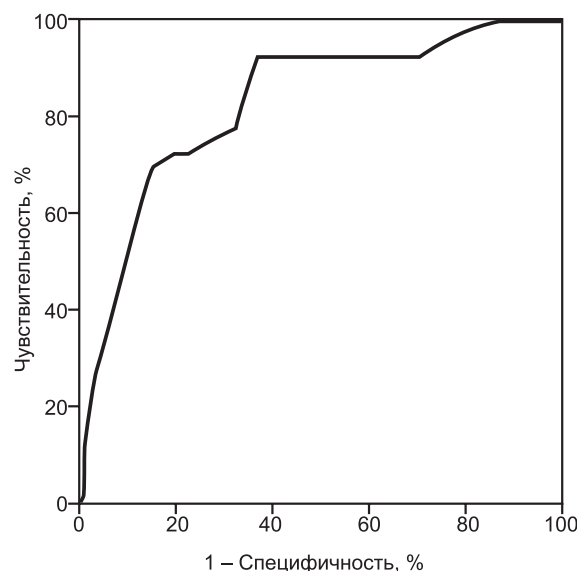


Рис. 1. Кривая чувствительности и специфичности для Индекса психокardiологической коморбидности к группе валидации индекса ($n = 302$): $AUC = 0,828 \pm 0,035$, $p = 2,7 \times 10^{-11}$ для отличия от $AUC = 0,50$.

Fig. 1. ROC-curve for Index of psychocardiac comorbidity in validation cohort ($n = 302$). Note: $AUC = 0.828 \pm 0.035$, $p = 2.7 \times 10^{-11}$ to distinguish from $AUC = 0.50$.

В группе с индексом психокardiологической коморбидности 13 баллов и более чувствительность и специфичность были максимальными, составляя, соответственно, 70 % и 85 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

К любому прогностическому алгоритму, основанному на клинико-шкальной оценке, предъявляются следующие критерии [8]: валидность, сроки прогноза, предсказательная ценность, этап лечебного процесса, на котором данный алгоритм применим.

Данные, полученные нами в процессе валидации индекса, демонстрируют, что индекс психокardiологической коморбидности является валидной диагностической системой с умеренной предсказательной ценностью.

При постановке вопроса о внедрении клинического алгоритма следует решить следующие вопросы:

1. Обладает ли данная модель прогностической ценностью в отношении ряда клинических и психиатрических состояний, в частности, психических расстройств тревожного, аффективного, соматоформного круга, а также риски повторных госпитализаций в соматические стационары. Данные зарубежных исследований демонстрируют, что полиморбидность, лабильность артериального давления, повышенная обращаемость за медицинской помощью на уровне первичного звена, и психические расстройства, сложным образом связаны между собой [9,

10], делая включённое в валидируемый Индекс факторы важными коррелятами мультиморбидности, требующей мультидисциплинарного подхода к курации. Планируется дальнейшая проспективная оценка данного индекса на обследованных пациентах.

2. Демонстрирует ли предлагаемая прогностическая модель дополнительную прогностическую ценность по отношению к существующим клиническим подходам в диагностики психических расстройств в кардиологической практике? Следует заметить, что предлагаемая схема не может быть использована как руководство к назначению психофармакотерапии, но должна рассматриваться как метод объективизации обоснования направления пациента на консультацию специалиста в области психического здоровья.

Действующие клинико-экономические стандарты оказания помощи пациентам, в частности, с артериальной гипертензией и с частыми нарушениями ритма сердца подразумевают подобную консультативную лечебно-диагностическую помощь, однако критерии её применения должным образом не прописаны. Предлагаемый индекс призван улучшить состояние данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в общей медицине. *Психическое здоровье человека XXI века: Сборник научных статей по материалам Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века»*. М.: ИД «Городец»; 2016.
2. Волель Б.А., Терновая Е.С., Ермушева А.А., Сыркина Е.А. Личностные и психические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013; 4: 23-29.
3. Rafanelli C, Offidani E, Gostoli S, Roncuzzi R. Psychological correlates in patients with different levels of hypertension. *Psychiatry Research*. 2012; 198(1): 154-160. doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.014
4. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD – the PHQ primary care study. *JAMA*. 1999; 282(18): 1737-1744.
5. Van Ravesteijn H, Wittkamp K, Lucassen P, et al. Detecting somatoform disorders in primary care with the PHQ-15. *Ann Fam Med*. 2009; 7(3): 232-238. doi: 10.1370/afm.985
6. Дорофейкова М.В., Задворьев С.Ф., Петрова Н.Н., Яковлев А.А. К вопросу о выделении группы риска наличия психических расстройств в практике кардиологического отделения. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 114-121. doi: 10.12737/article_5a3a0e794aff80.62275471

7. Petrova N., Zadvorev S. Clinical correlates of psychopharmacotherapy and anxiety in practice of cardiology department. *European Psychiatry. 26th European Congress of Psychiatry*. 2018; 48S: S370. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.12.010>
8. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7(1): 84-93. doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93
9. Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. *Psychosomatics*. 2011; 52(3): 263-271. doi: 10.1016/j.psych.2011.01.007
10. Mann SJ. Labile and paroxysmal hypertension: common clinical dilemmas in need of treatment studies. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(11). doi: 10.1007/s11886-015-0646-0

REFERENCES

1. Smulevich AB, Andryushenko AV. Mental and psychosomatic disorders in the general medicine. *Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka: Sbornik nauchnykh statey po materialam Kongressa «Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka»*. M.: Gorogets; 2016 (in Russ.)
2. Volel' BA, Ternovaya YS, Yermusheva AA, Cyrkina YA. Personality and mental disorders in patients with arterial hypertension. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. 2013; 4: 23-29 (in Russ.)
3. Rafanelli C, Offidani E, Gostoli S, Roncuzzi R. Psychological correlates in patients with different levels of hypertension. *Psychiatry Research*. 2012; 198(1): 154-160. doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.014
4. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD – the PHQ primary care study. *JAMA*. 1999; 282(18): 1737-1744.
5. van Ravesteijn H, Wittkamp K, Lucassen P, et al. Detecting somatoform disorders in primary care with the PHQ-15. *Ann Fam Med*. 2009; 7(3): 232-238. doi: 10.1370/afm.985
6. Dorofeykova MV, Zadvorev SF, Petrova NN, Yakovlev AA. To the question of the allocation of risk groups for the presence of mental disorders in the practice of the cardiology department. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-2): 114-121 (in Russ.) DOI: 10.12737/article_5a3a0e794aff80.62275471
7. Petrova N, Zadvorev S. Clinical correlates of psychopharmacotherapy and anxiety in practice of cardiology department. *European Psychiatry. 26th European Congress of Psychiatry*. 2018; 48S: S370. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.12.010>
8. Belyalov FI. Prediction of diseases using scales. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018; 7(1): 84-93 (In Russ.) doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93
9. Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care. *Psychosomatics*. 2011; 52(3): 263-271. doi: 10.1016/j.psych.2011.01.007
10. Mann SJ. Labile and paroxysmal hypertension: common clinical dilemmas in need of treatment studies. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17: 99 doi: 10.1007/s11886-015-0646-0

Сведения об авторах

Дорофейкова Мария Владимировна – научный сотрудник, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, e-mail: mvdorofeykova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2181-2281>

Задворьев Сергей Федорович – врач-кардиолог отделения кардиологии № 3, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8034-6890>

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: petrova_nn@mail.ru

Яковлев Артём Алексеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий отделением кардиологии № 3, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», e-mail: yakotema@gmail.com

Information about the authors

Mariia V. Dorofeykova – Research Officer, Sechenov Institute of Evolutionary physiology and biochemistry of the Russian Academy of Sciences, e-mail: mvdorofeykova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2181-2281>

Sergei F. Zadvorev – Cardiologist, Saint-Petersburg City Hospital N 2, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8034-6890>

Natalia N. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Saint-Petersburg State University, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Artyom A. Yakovlev – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Medicine, Saint Petersburg State University; Head of the Cardiology Unit N 3, Saint-Petersburg City Hospital N 2, e-mail: yakotema@gmail.com

Статья получена: 16.09.2018. Статья принята: 07.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 16.09.2018. Accepted: 07.02.2019. Published: 26.04.2019.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.8

Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – проблема современной фтизиатрии

Зоркальцева Е.Ю.¹, Воробьева О.А.¹, Савилов Е.Д.^{1,2}, Огарков О.Б.^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия), ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Зоркальцева Елена Юльевна, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Резюме

XXI век характеризуется обострением проблемы формирования и распространения лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя во всем мире. Генетические мутации микобактерий туберкулёза в результате многолетнего применения противотуберкулёзных препаратов приводят к формированию лекарственно-устойчивых форм. Российская федерация входит в тройку стран с высоким бременем туберкулёза с множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). В 2015 г. в РФ расчётное число случаев туберкулёза с МЛУ составило 60 000, что соответствует половине бремени Европейского региона. В Иркутской области с 2014 по 2018 гг. доля бактериовыделителей с МЛУ выросла с 15,2 % до 18,3 %. По данным референс-лаборатории Иркутской областной клинической туберкулёзной больницы значимо более высокий уровень МЛУ среди впервые выявленных зарегистрирован на территории крупных городов области (27,7 %), самый низкий – в сельских районах области (16,5 %). Среди контингентов больных туберкулёзом наиболее высока доля МЛУ была в северных территориях региона (43,1 %), Иркутском районе (41,2 %), а также в крупных городах, включая Иркутск (38,5 %). Установлены положительные корреляционные связи между долей МЛУ у впервые выявленных больных туберкулёзом и среди контингентов в районах с высокой заболеваемостью вдоль железной дороги ($r = 0,91$; $p = 0,00001$), в Иркутском районе ($r = 0,89$; $p = 0,00008$), а также в г. Иркутске ($r = 0,91$; $p = 0,00002$). Вероятно, это объясняется влиянием сформированного резервуара туберкулёзной инфекции в этих населённых пунктах. На основании полученных данных разработаны нормативные документы Министерства здравоохранения Иркутской области, регламентирующие совершенствование микробиологической диагностики туберкулёза в регионе с использованием быстрых и ускоренных методов.

Ключевые слова: туберкулёз, лекарственная устойчивость, множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Зоркальцева Е.Ю., Воробьева О.А., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – проблема современной фтизиатрии. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 57-61. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.8

Multi-Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis – the Problem of Modern Phthisiology

Zorkaltseva E.Yu.¹, Vorobyeva O.A.¹, Savilov E.D.¹, Ogarkov O.B.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation), ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Elena Yu. Zorkaltseva, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Abstract

The 21st century is characterized by the exacerbation of the problem formation and spreading of drug-resistant strains throughout the world. Genetic mutations of *Mycobacterium tuberculosis* lead to the formation of drug-resistant forms because of long-term use of anti-tuberculosis drugs. The Russian Federation is among the top three countries with a high burden of tuberculosis with multidrug resistance (MDR). The estimated number of cases of tuberculosis with MDR in the Russian Federation was 60,000, which corresponds to half the burden of the European Region in 2015. In the Irkutsk region from 2014 till 2018 the proportion of TB cases with MDR cases increased from 15.2 % to 18.3 %. According to the reference laboratory of the Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, a significantly higher level of MDR among primary diagnosed was registered in the cities (27.7 %) and the lowest in rural areas of the region (16.5 %). Among the cohorts of patients with tuberculosis, the highest proportion of MDR was in the northern territories

of the region (43.1 %), in Irkutsk district (41.2 %) and in large cities, including Irkutsk (38.5 %). Positive correlations were established between cohort of primary diagnosed TB with MDR and among populations in areas with high morbidity along the railway ($r = 0.91$; $p = 0.00001$), in the Irkutsk region ($r = 0.89$; $p = 0.00008$), and also in the Irkutsk city ($r = 0.91$; $p = 0.00002$). This is probably due to the influence of reservoir of tuberculosis infection formed in these localities. The regulatory documents of the Ministry of Health of the Irkutsk Region was developed on the basis of the data obtained, and they include recommendations for improving the diagnosis of tuberculosis in the region using fast and accelerated microbiological diagnostic methods.

Key words: tuberculosis, drug resistance, multidrug resistance

For citation: Zorkaltseva E.Yu., Vorobyeva O.A., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Multi-Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis – the Problem of Modern Phthisiology. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 57-61. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.8

Проблема устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам возникла одновременно с появлением антибактериальных препаратов. В дальнейшем, в результате селекции мутаций в ДНК, в человеческой популяции стало происходить заражение штаммами микроорганизмов с уже имеющейся лекарственной устойчивостью. Во фтизиатрии основные препараты для лечения туберкулёза применяются с 1940–1950-х годов, т.е. уже более 70 лет, что привело к появлению и распространению лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулёза (МБТ). Следует отметить, что спонтанные мутации, связанные с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам, встречаются крайне редко – приблизительно 10^{-12} случаев. С практической точки зрения важными являются понятия первичной и вторичной лекарственной устойчивости. В первом случае – это устойчивость, связанная с заражением штаммом микобактерий от больных с приобретённой устойчивостью, во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии пациента. В связи с увеличением удельного веса лекарственно-устойчивых форм возбудителя туберкулёза их влияние на эпидемический процесс при туберкулёзе становится всё более существенным [1].

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – резистентность к изониазиду и рифампицину одновременно – проблема во всём мире – и является большим препятствием для эффективного лечения туберкулёза, поскольку из схемы химиотерапии (ХТ) исключаются основные препараты, обладающие бактерицидным действием на МБТ.

Механизмом, запускающим селекцию лекарственно-устойчивых штаммов, является неадекватная химиотерапия. Это может быть невыполнение стандартных режимов ХТ, перерывы в лечении, недостаточный контроль качества бактерицидной и бактериостатической активности противотуберкулёзных препаратов или сочетание нескольких из причин.

В результате неадекватной ХТ происходит накопление контингентов больных хроническим туберкулёзом, что способствует формированию нового, опасного резервуара туберкулёзной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью [2]. Ситуация усугубляется при неудовлетворительной организации лечения (дефекты контроля за приёмом противотуберкулёзных препаратов) и недостаточностью мер инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях. Всё это способствует распространению штаммов МБТ с МЛУ и создаёт угрозу эпидемии МЛУ-туберкулёза. Необходимо отметить, что особенностью взаимодействия возбудителя туберкулёза и макроорганизма является способность МБТ длительно персистировать в организме человека, не

вызывая заболевания – это называется латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ). Тем не менее, на протяжении жизни заболевает 10 % лиц с ЛТИ. Если учесть, что сегодня лекарственно-устойчивыми штаммами заражаются дети и подростки, это определяет эпидемию МЛУ-туберкулёза через 20–30 и более лет.

Для предотвращения распространения туберкулёза с МЛУ используются режимы ХТ, основанные на быстрых и ускоренных методах определения лекарственной устойчивости: молекулярно-генетические методы (МГМ) определения мутации в *gro* В гене, связанной с устойчивостью к рифампицину (и в 95 % случаев одновременно и к изониазиду), посеvy на жидких питательных средах [3]. Полный охват бактериовыделителей тестами на лекарственную устойчивость позволяет, помимо рационального подбора противотуберкулёзных препаратов, достоверно определить масштаб проблемы. Имеются данные, указывающие на взаимосвязь МЛУ с пекинским генотипом МБТ [4], что обосновывает целесообразность внедрения генотипирования возбудителя в диагностическую работу противотуберкулёзных учреждений.

Согласно мировым оценкам, МЛУ или устойчивость к рифампицину (по данным МГМ) выявлена у 3,9 % первичных и 21,0 % ранее леченных больных туберкулёзом в 2015 г. Данные показатели остаются стабильными в течение нескольких последних лет. Если бы всем больным, зарегистрированным в указанном году, было бы проведено исследование лекарственной чувствительности, то было бы выявлено 340 000 больных МЛУ-туберкулёзом, при этом 45 % из них находились бы в Китае, Индии и Российской Федерации. Число официально выявленных больных с МЛУ (132 120 человек) в 2015 г. составило только 40 % от данной оценки и приблизительно 23 % из всех 580 000 расчётных случаев МЛУ-туберкулёза, включая официально зарегистрированных больных и расчётные случаи не выявленных и/или не зарегистрированных [5, 6].

В этом же году в РФ расчётное число случаев туберкулёза с МЛУ составило 60 000, что соответствует половине бремени Европейского региона [7].

На сегодняшний день на долю Европейского региона приходится менее 5 % случаев туберкулёза, регистрируемых по всему миру, при этом здесь сосредоточено около 25 % мирового бремени МЛУ-туберкулёза [8]. Аналогичная тенденция имеет место и в РФ, где в настоящее время регистрируется неуклонный рост доли туберкулёза с (МЛУ) возбудителя как среди впервые выявленных больных туберкулёзом, так и среди контингентов [9–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать удельный вес и динамику роста МЛУ на примере Иркутской области среди впервые выявленных больных туберкулёзом и контингентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились культуры *M. tuberculosis*, полученные в бактериологической лаборатории Иркутской областной клинической туберкулёзной больницы (ИОКТБ) от 10 263 больных туберкулёзом лёгких и внелёгочных локализаций, проживающих в Иркутской области, в том числе от 3299 впервые выявленных и 6964 – из контингентов. Использовались плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена, Финна-II, а также автоматизированная система BACTEC MGIT-960 на жидкой питательной среде Миддлбрук. В исследовании были использованы статистические отчётные материалы фтизиатрической службы за 2004–2018 гг.

Сведения о лекарственной устойчивости на территории Иркутской области представлены в зависимости от характеристик отдельных территорий региона по следующим критериям: плотность населения, доступность медицинской помощи, интенсивность миграции, удалённость от районных центров и путей сообщения, особенности противотуберкулёзных учреждений и их лабораторной базы. Были отдельно рассмотрены районы области вдоль железной дороги, сельские и северные районы, Иркутский район, Эхирит-Булагатский округ, а также крупные города области и её административный центр г. Иркутск.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов статистического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На территории Иркутской области отмечается рост МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулёзом с бактериовыделением, обследованных на лекарственную устойчивость (рис. 1).



Рис. 1. Удельный вес множественной лекарственной устойчивости среди впервые выявленных и контингентов больных туберкулёзом с бактериовыделением.

Fig. 1. The proportion of multidrug resistance among newly identified and cohorts of patients with tuberculosis with bacterial excretion.

Рост удельного веса пациентов с МЛУ возбудителя среди бактериовыделителей связан с одной стороны с улучшением лабораторной диагностики, увеличением охвата пациентов тестированием на лекарственную устойчивость. Необходимо отметить, что аналогичные показатели, например, среди впервые выявленных больных по РФ составляли 20,4 % в 2014 г. и 27,4 % в

2017 г., что свидетельствует о имеющихся недостатках микробиологической диагностики в Иркутской области. С другой стороны, имеет место истинное неуклонное распространение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.

Прогнозные расчёты с использованием метода наименьших квадратов показали, что если не предпринимать неотложных мер по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза с МЛУ, к 2023 г. 50,8 % всех случаев впервые выявленного туберкулёза будут с МЛУ.

Характеристика культур МБТ, выделенных в бактериологической лаборатории ИОКТБ от больных, проживающих в Иркутской области, осуществлялась с учётом принятой нами классификации территорий, указанной в разделе «Материалы и методы». Не все пациенты обследуются в референс-лаборатории ИОКТБ, у части пациентов микробиологическая диагностика проводится в бактериологических лабораториях по месту проживания, однако сведения, полученные в референс-лаборатории, являются более точными и информативными.

По данным референс-лаборатории, в рассматриваемый двенадцатилетний период у впервые выявленных больных на всех рассматриваемых территориях отмечен статистически значимый рост МЛУ ($r = 0,81-0,96$; $p < 0,001$), за исключением территории Эхирит-Булагатского округа и крупных городов Иркутской области, $r = 0,29$ и $r = 0,35$ соответственно, $p > 0,05$ (табл. 1). Среди больных из контингентов увеличение удельного веса МЛУ было отмечено на всех территориях без исключения ($r = 0,59-0,93$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Показатели удельного веса МЛУ-возбудителя туберкулёза среди впервые выявленных в 2003 г. и их уровень в 2015 г. по территориям существенно различались, что связано с географическими особенностями территорий и доступностью микробиологических исследований. Среди контингентов, состоящих на диспансерном учёте в связи с активным туберкулёзом в противотуберкулёзных учреждениях, также имелся значительный разброс показателей. Установлены положительные корреляционные связи между уровнем МЛУ у впервые выявленных больных туберкулёзом и среди контингентов в районах с высокой заболеваемостью по железной дороге ($r = 0,91$; $p = 0,00001$), в Иркутском районе ($r = 0,89$; $p = 0,00008$), а также в г. Иркутске ($r = 0,91$; $p = 0,00002$), что является свидетельством прямого влияния сформированного резервуара туберкулёзной инфекции с МЛУ на распространение заболевания среди населения.

Средний за рассматриваемый период уровень МЛУ-возбудителя туберкулёза среди впервые выявленных на территории крупных городов Иркутской области оказался самым высоким (27,7 %), в то время как в сельских районах напротив – самым низким (16,5 %). Этот феномен можно объяснить с одной стороны хорошо организованной микробиологической диагностикой на базе референс-лаборатории Иркутской областной клинической туберкулёзной больницы, а с другой – дефектами организации лечения, приводящими к формированию лекарственной устойчивости. Низкий уровень МЛУ в Сельском районе, напротив, свидетельствует о недостаточном охвате микробиологической диагностикой туберкулёза и необходимости принятия мер по её улучшению. Среди контингентов больных туберкулёзом

Таблица 1

Удельный вес МЛУ у впервые выявленных больных туберкулёзом в 2003 и 2015 гг. по данным бактериологической лаборатории ИОКТБ

Table 1

The proportion of MDR in newly revealed patients with tuberculosis in 2003 and 2015, according to the bacteriological laboratory of Region Tuberculosis Hospital

Объединённые территории	Впервые выявленные бактериовыделители в 2003 г., n	МЛУ в 2003 г. n	%	Впервые выявленные бактериовыделители в 2015 г., n	МЛУ в 2015 г. n	%
Район с высокой заболеваемостью по железной дороге	83	3	3,6	32	12	37,5
Сельский район	59	3	5,1	13	5	38,5
Северный район	30	2	6,7	5	2	40,0
Иркутский район	61	2	3,3	33	12	36,4
Эхирит-Булагатский округ	22	3	13,6	3	2	66,7
Крупные города Иркутской области	16	2	12,5	13	3	23,1
г. Иркутск	68	4	5,9	79	36	45,9

Таблица 2

Удельный вес МЛУ среди контингентов противотуберкулёзных учреждений в 2003 и 2015 гг. по данным бактериологической лаборатории ИОКТБ

Table 2

The proportion of MDR among the contingents of anti-tuberculosis institutions in 2003 and 2015, according to the bacteriological laboratory of Region Tuberculosis Hospital

Объединённые территории	Контингенты-бактериовыделители в 2003 г., n	МЛУ в 2003 г. n	%	Контингенты-бактериовыделители в 2015 г., n	МЛУ в 2015 г. n	%
Район с высокой заболеваемостью по железной дороге	85	5	5,8	283	141	49,8
Сельский район	55	6	10,9	71	33	46,5
Северный район	53	10	18,9	52	34	65,4
Иркутский район	53	2	3,8	105	65	61,9
Эхирит-Булагатский округ	16	4	25,0	33	24	72,7
Крупные города Иркутской области	56	4	7,1	237	132	55,7
г. Иркутск	95	7	7,4	197	101	51,3

наиболее высока доля МЛУ была в северных территориях региона (43,1 %), Иркутском районе (41,2 %), а также в крупных городах области (38,5 %), включая областной центр (38,5 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достижение наиболее полного охвата бактериовыделителей тестами на лекарственную устойчивость МБТ позволяет оценить эпидемиологическую опасность МЛУ-туберкулёза. Анализ распространения МЛУ в Иркутской области показал, что пристального внимания со стороны районных фтизиатров в плане совершенствования диагностической и лечебной работы требуют районы с высокой заболеваемостью туберкулёзом вдоль железной дороги, а также сельские, северные и Иркутский район. На основании полученных данных разработаны нормативные документы Министерства здравоохранения Иркутской области, регулирующие доставку патологического материала в референс-лабораторию из всех без исключения территорий региона для полного микробиологического исследования с использованием быстрых и ускоренных методов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гращенко О.В., Васильев А.В. Совершенствование эпидемиологического анализа при туберкулёзной инфекции. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2000; 6: 33-36.
2. Маркелов Ю.М., Марьяндышев А.О. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2013; 7: 22-27.
3. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16 Geneva, World Health Organization. 2013.
4. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. tuberculosis*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010 (4): 50-53.
5. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016; 94(11): 7-15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15
6. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Ravigione M, Lonnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014; (43): 1763-1775. doi: 10.1183/09031936.00193413
7. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017; 95(3): 5-12. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

8. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96(7): 11-17. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17

9. Боровицкий В.С. Фиброзно-кавернозный туберкулёз легких. Пенитенциарные аспекты. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2012; (9): 3-15.

10. Капков Л.П. Почему больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2014; (11): 11-17.

11. Попов С.А., Пузанов В.А., Сабгайда Т.П. Проблемы мониторинга туберкулёза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации. Оценка результатов первого цикла мониторинга. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2011; (10): 16-21.

12. Zhdanova S, Savilov E, Heysell SK, Boyarinova G, Pholwat S, Houtp ER, Ogarkov O, Zorkaltseva E, Alexeeva G. Primary multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in 2 regions, eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg Inf Dis*. 2013; 19(10): 1649-1652. doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1910.121108>

REFERENCES

1. Grashchenkova OV, Vasilyev AV. Improvement of epidemiological analysis in tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2000; (6): 33-36. (In Russ.)

2. Markelov YuM, Maryandyshev AO. The role of amplification of drug resistance in the formation of acquired multidrug resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; (7): 22-27. (In Russ.)

3. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16 Geneva, World Health Organization, 2013.

4. Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. The Beijing genotype of *M. tuberculosis*. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2010; (4): 50-53. (In Russ.)

5. Ravilyone MK, Korobitsyn AA. Elimination of tuberculosis – a new WHO strategy in the era of sustainable development goals, contribution of the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94(11): 7-15. doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15 (In Russ.)

6. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lonnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014; (43): 1763-1775. doi: 10.1183/09031936.00193413

7. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyancz G.S., Yablonskij P.K. Dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95(3): 5-12. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12 (In Russ.)

8. Sevast'yanova EV, Chernousova LN. Modern algorithms of microbiological diagnosis of tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96(7): 11-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17 (In Russ.)

9. Borovickij VS. Fibro-cavernous pulmonary tuberculosis. Penitentiary aspects. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; (9): 3-15. (In Russ.)

10. Kapkov LP. Why does the number of TB-patients with multi-drug resistant pathogen keep growing? *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (11): 11-17. (In Russ.)

11. Popov, S.A., Puzanov V.A., Sabgajda T.P. Problems of monitoring of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation. The evaluation of the first cycle of monitoring. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 10: 16-21. (In Russ.)

12. Zhdanova S, Savilov E, Heysell SK, Boyarinova G, Pholwat S, Houtp ER, Ogarkov O, Zorkaltseva E, Alexeeva G. Primary multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in 2 regions, eastern Siberia, Russian federation. *Emerg Inf Dis*. 2013; 19(10): 1649-1652. doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1910.121108>

Сведения об авторах

Зоркальцева Елена Юльевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой туберкулёза и инфекционных болезней, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Воробьева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры туберкулёза, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: doctorvorobeva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2892-6174>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; старший научный сотрудник ЦНИЛ, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: obogarkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Information about the authors

Elena Yu. Zorkaltseva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Tuberculosis and Infection Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: zorkaltsewa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9449-7577>

Olga A. Vorobyeva – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Tuberculosis and Infection Diseases Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: doctorvorobeva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2892-6174>

Evgeniy D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer, Head of Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Senior Research Officer, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: obogarkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Статья получена: 24.01.2019. Статья принята: 29.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 24.01.2019. Accepted: 29.03.2019. Published: 26.04.2019.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.9

Боли в спине у беременных женщин: причины возникновения, особенности патогенеза и биомеханики

Федоров Д.В., Киргизова О.Ю.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор ответственный за переписку: Киргизова Оксана Юрьевна, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Резюме

Проблема болей в спине у беременных женщин является одной из актуальных в современной медицине. До 90 % беременных женщин страдают от болей в спине, при этом 50 % беременных жалуются на боль в области поясницы, 20 % страдают от боли в области таза и лонного сочленения, в 20 % констатируют радикуллопатию поясничного отдела позвоночника. Вертеброгенные и тазовые боли могут впервые появиться с наступлением гестационного периода, сопровождать женщину с ранних сроков и прогрессировать по мере увеличения размеров беременной матки. Но чаще всего беременные жалуются на боли, если проблемы с позвоночником возникли ещё до беременности и связаны с заболеваниями позвоночного столба дегенеративно-дистрофического генеза. Такие боли, как правило, начинаются во втором триместре, продолжаясь во время беременности, в послеродовом периоде, и до 3 лет после родов.

Причинами появления болей во время беременности являются физиологические изменения биомеханики таза и позвоночника. Факторы риска: поздний репродуктивный возраст, высокий индекс массы тела, физические нагрузки, стрессы, наличие в анамнезе болей в спине и тазу при предыдущих беременностях. Увеличение массы тела женщины, изменение осанки в силу перемещения центра тяжести вперёд за счёт увеличения в размерах беременной матки, компенсаторный гиперлордоз, региональный постуральный дисбаланс мышц создают дополнительную нагрузку на поясничный отдел позвоночника и крестец, которая возрастает с течением беременности. В связи с этим необходима разработка эффективных методов коррекции нарушенной биомеханики, которыми могут быть такие методы реабилитации, как мануальная терапия, миофасциальный релиз, лечебная физкультура.

Ключевые слова: боль в спине, тазовые боли, беременность, реабилитация

Для цитирования: Федоров Д.В., Киргизова О.Ю. Боли в спине у беременных женщин: причины возникновения, особенности патогенеза и биомеханики. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 62-66. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.9

Back Pain in Pregnant Women: Its Origins, Peculiarities of Pathogenesis and Biomechanics

Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Oksana Yu. Kirgizova, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru

Abstract

The problem of the back pain in pregnant women is one of the most important in modern medicine. 65–90 % of pregnant women complain of the back pain. The women may have the back pain from the early stages of pregnancy, or it may occur with the growth of the fetus.

The causes of the pain during pregnancy are late reproductive age, high body mass index, physical strain, pain during previous pregnancies. Vertebrogenic and pelvic pain in pregnant women can first appear at the beginning of the gestational period. According to various authors, the frequency of such pain is 30–35 %. As a rule, painful neurologic manifestations begin in the third trimester, on average at the 18th–22nd week of pregnancy. About a half of women with early manifestation of lumbosacral pain during the pregnancy keep suffering from pain for a year after giving birth. In 20 % of cases, symptomatic pain is felt for 3 years after the delivery. The primary factors causing the pain syndrome is the shift in the centre of gravity due to enlargement of the pregnant uterus of the postural balance. The localization of the pain depending on the peculiarities of the posture can be different. In most of cases the lower back, thoracolumbar passage, sacrum, with the occasional radiation to buttock or pelvic joint, are affected. One of the most common pain syndromes in gynecology is the myofascial syndrome characterized by hyper tonus of the muscles and fasciae and ligaments of the pelvic minor.

Key words: back pain, pelvic pain, pregnancy, rehabilitation

For citation: Fedorov D.V., Kirgizova O.Yu. Back Pain in Pregnant Women: Its Origins, Peculiarities of Pathogenesis and Biomechanics. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 62-66. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.9

Проблема болей в позвоночнике у беременных женщин является одной из актуальных в современной медицине. По данным ряда авторов, их распространённость составляет 90 % [1, 2]. При этом 50 % женщин во время беременности предъявляют жалобы на боли в области поясницы, 20 % беременных женщин страдают от боли в области таза и лонного сочленения, в 20 % констатируют радикулопатию поясничного отдела позвоночника [3–5]. Актуальность проблемы связана не только с высокой распространённостью, но и со сложностями дифференциальной диагностики с угрозой прерывания беременности и синдромом хронической тазовой боли, а также ограничением спектра лечебных мероприятий, исключающих медикаментозную терапию стандартными противовоспалительными средствами, манипуляционные техники мануальной терапии и некоторые методы рефлексотерапии [6–9]. Пояснично-тазовые боли у женщин во время беременности могут приводить к различным осложнениям беременности, родов, увеличивается число родовых травм краниосакральной системы и позвоночника у новорождённых [7, 10, 11].

Вертеброгенные боли и боли в области таза могут впервые появиться с наступлением периода гестации, сопровождать женщину с первых недель и прогрессировать по мере увеличения размеров беременной матки. По данным ряда авторов, частота таких болей составляет 30–35 % [1, 12, 13].

Но чаще всего беременные жалуются на боли, если проблемы с позвоночником возникли ещё до беременности. Примерно 63–65 % болей у беременных связаны с заболеваниями позвоночного столба дегенеративно-дистрофического генеза (остеохондроз, остеохондропатия, спондилоз, унковертебральный и рёберно-позвоночный артроз, спондилоартроз, лигаментоз) [3]. Неврологические проявления в виде болей, как правило, начинаются во втором триместре, в среднем на 18–22-й неделе беременности. При этом приблизительно половина женщин с начальным проявлением пояснично-крестцовых болей во время беременности продолжает страдать от них и в послеродовом периоде в течение года. У 20 % женщин симптоматические боли продолжают спустя 3 года после родов [14, 15]. Факторами риска появления болей во время беременности являются поздний репродуктивный возраст, высокий индекс массы тела, физические нагрузки, стрессы, наличие в анамнезе болей в спине и тазу при предыдущих беременностях [16].

Беременность не только может провоцировать обострение симптомов имеющейся вертеброгенной патологии, существует и обратная взаимосвязь. Заболевания позвоночного столба могут вызвать угрозу прерывания беременности из-за гипертонуса матки, возникающего вследствие вегетативной дисфункции, к которой приводит патологическая афферентация из рецепторов поражённых позвоночных сегментов [17, 18].

Физиологическая беременность вызывает в организме матери существенные анатомические, функциональные и биохимические изменения, включая сдвиги в биомеханике позвоночника, таза и в эндокринной системе [19]. Физиологическая адаптация происходит во всех системах организма женщины, но особенно под-

вержена изменениям скелетно-фасциально-мышечная система [20].

Среди причин, вызывающих болевой синдром, ведущую роль играют изменения биомеханики, к которым в полной мере следует относить увеличение массы тела женщины с перераспределением нагрузки последовательно на позвоночно-двигательные сегменты (ПДС) $L_{IV}-L_V-S_1$, затем на тазобедренные суставы и изменение осанки в силу смещения центра тяжести в сагиттальной плоскости за счёт растущей матки. На фоне дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у всех пациентов снижаются функциональные возможности паравертебральных мышц [29]. Компенсаторный гиперлордоз, возникающий во время беременности, создаёт дополнительную нагрузку на поясничный отдел позвоночника, тазовый наклон вперёд увеличивается, мышцы брюшного пресса растягиваются, возрастает дополнительное напряжение в пояснично-подвздошных мышцах и в разгибателях спины, изменяя соотношение напряжённости и длины мышц.

Одним из основных факторов, ведущих к развитию болевого синдрома по мере увеличения беременной матки, является региональный постуральный дисбаланс мышц, сопровождающийся двусторонним укорочением пояснично-подвздошных мышц разгибателя спины, ослаблением прямых мышц живота, большой и средней ягодичных мышц с обеих сторон [8]. Таким образом, создаётся дополнительное напряжение на поясничный отдел позвоночника, крестец и тазобедренные суставы, возникает дисбаланс мышечно-связочного аппарата ПДС, изменяется распределение давления в межпозвоночных дисках, что может быть причиной возникновения боли [2, 19, 20].

Увеличение веса во время беременности составляет примерно 11–16 кг, из которых половина распределена в животе, что создаёт дополнительную статическую и динамическую нагрузку на осевой скелет [21].

При остеохондрозе в анамнезе изменения, происходящие в ПДС, усугубляются по мере развития беременности [16]. Частота встречаемости патологии позвоночника у беременных, по данным разных авторов, составляет от 5 % до 30–40 % случаев и зависит от типа патологии. У 30–70 % беременных, имеющих патологию груднопоясничного отдела позвоночника, выявляются неврологические нарушения в виде миелорадикулопатии грудного и поясничного отделов [7, 22].

Физиологическое размягчение тазовых связок, включая лонное и крестцово-подвздошное сочленения, приводит к активации миофасциальных триггерных зон в мышцах и связках таза, если таковые имелись ранее, что также может привести к возникновению тазовой боли, которая может быть острой, в результате растяжения капсулы и связок крестцово-подвздошных суставов, имеющих богатую ноцицептивную иннервацию (немиелинизированными нервными волокнами) [3, 6].

С ранних сроков беременности изменяется соотношение половых гормонов, увеличиваются концентрации эстрадиола и прогестерона, релаксина (гормон плаценты), пик приходится на конец первого триместра и остаётся высоким до конца беременности. Вследствие

воздействия плацентарных гормонов изменяется соотношение гликозаминогликанов, коллаген деполимеризуется, происходит размягчение соединительной ткани, теряется структурная опора немиелинизированных нервных волокон, расположенных в задней группе связок (сacro-туберальные, крестцово-подвздошные), что также может вызывать тазовую боль [23].

К нарушению метаболизма мышц в поясничном отделе позвоночника могут привести сосудистые изменения. Поскольку беременные женщины спят на спине, проток полой вены может быть сдавлен увеличенной маткой. Последующий венозный застой, в т.ч. в Дугласовом пространстве, и уменьшение региональной кислородной насыщенности может привести к гипоксии нейронных структур, усиливая таким образом боль в пояснично-крестцовом сегменте позвоночника, или провоцировать появление ночных болей [7].

При наличии сколиоза у беременных также могут возникать осложнения во время беременности и родов. В структуре заболеваний позвоночника на долю сколиоза приходится 19 % случаев [24]. Отклонение оси позвоночника вправо или влево приводит к ограничению активности одних групп мышц и к перенапряжению других, в результате чего формируется регионарный постуральный дисбаланс мышц. Среди его проявлений большое значение для клиники имеет контрактура в подвздошно-поясничных мышцах, которая приводит к возникновению боли, чаще в нижнебоковом отделе живота со стороны сколиотической дуги [4, 16]. Появление и нарастание болевого синдрома отмечается по мере роста беременной матки и усугубления поясничного гиперлордоза. Растущая матка отклоняется от средней линии тела и повторяет форму оси пояснично-крестцового отдела позвоночника, располагаясь большей своей частью с выпуклой стороны дуги позвоночника. Такое положение беременной матки чревато тем, что нарушается кровоток, прежде всего, в маточных артериях. Искривление позвоночника и нарушения осанки сопряжено с дисбалансом мышц тазового дна или синдромом запирающего канала. Напряжение грудобрюшной диафрагмы и ригидность межрёберных мышц могут вызывать жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, одышка, тяжесть в эпигастрии), особенно на поздних сроках беременности [8].

Миофасциальный болевой синдром, характеризующийся гипертонусом мышечно-фасциально-связочного аппарата малого таза, является одним из наиболее часто встречающихся болевых синдромов в гинекологии [1, 5]. Болезненные мышечные уплотнения различной локализации вызывают дистрофические изменения в мышцах, что приводит к перестройке оптимального двигательного стереотипа на неоптимальный.

У беременных женщин экстравертебральные проявления заболеваний позвоночника являются наименее изученными, к ним относятся патология сочленений таза и непосредственно тазового кольца (клинически узкий таз, симфизит, послеродовые разрывы лонного сочленения). В 67 % у беременных диагностируются изменения в сочленениях таза. Патология представлена либо функциональными нарушениями (ограничение подвижности в тазовых сочленениях), либо периартрозом крестцово-подвздошного сочленения [25].

Боли в спине у беременных неизбежно осложняются при наличии патологии стоп. Плоскостопие увеличивает

нагрузку на позвоночник, поддерживает патологический двигательный стереотип, наклон осей таза усиливается, разница в длине ног увеличивается, усугубляется асимметрия таза, мышечный спазм мышц спины, что приводит к развитию дегенеративно-дистрофических нарушений в ПДС [26].

Проблема реабилитации женщин с заболеваниями позвоночника во время беременности является одной из актуальных и малоизученных в современной медицине. Лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника – это сложный многоступенчатый процесс с использованием огромного количества различных методов и средств. Консервативные немедикаментозные методы безусловно являются приоритетными в лечении беременных женщин. Наиболее актуальными в терапии заболеваний позвоночника являются рефлексотерапия, мануальная терапия, кинезиотерапия, физиотерапия, лечебная физкультура и массаж. Определённое значение имеет ортопедическая коррекция и профилактика статодинамических перегрузок. При этом большинство авторов считают, что наибольший обезболивающий эффект и улучшение функционального состояния позвоночника отмечаются при сочетании (комбинировании) разных методов восстановительной медицины [16, 27, 28, 29].

Таким образом значительная распространённость, высокая частота осложнений течения беременности, родов у женщин с заболеваниями позвоночного столба и тазовых сочленений, трудности в дифференциальной диагностике и лечении приводят к необходимости поиска новых эффективных методов реабилитации беременных женщин.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giannoulis DK, Koulouvaris P, Zilakou E, Papadopoulos DB, Lykissas MG, Mavrodontidis AN. Atraumatic sacral fracture in late pregnancy: a case report. *Greece Global Spine J.* 2015; 5(3): 248-251. doi: 10.1055/s-0035-1549429
2. Van Benten E, Pool J, Mens J, Pool-Goudzwaard A. Recommendations for physical therapists on the treatment of lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014; 44(7): 464-473. doi: 10.2519/jospt.2014.5098
3. Продан А.И., Беренов К.В., Стауде В.А., Карпинская Е.Д. Классификация и диагностика пояснично-тазовой боли у беременных женщин. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2010; (1): 17-22.
4. Скрыбин Е.Г., Сандакова Е.А., Решетникова Ю.С., Иксанова С.В. Инновационные технологии в диагностике и лечении сколиоза и остеохондроза позвоночника у беременных женщин. *Медицинская наука и образование Урала.* 2012; (2): 125-127.
5. Alcantara J, Ohm J, Kunz K, Alcantara JD, Alcantara J. The characterisation and response to care of pregnant patients receiving chiropractic care within a practice-based research network. *Chiropr J Aust.* 2012; 42(2): 60-67.
6. Ищенко А.И., Соловьева А.Б. Комплексный подход к лечению пациенток с хроническими тазовыми болями. *Врач.* 2002; (11): 28-30.
7. Копсергенова З.А., Шевченко П.П. Влияние межпозвоночной грыжи на беременность. *Инновационные*

подходы в современной науке. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции; под ред. Вострецова А.И. Нефтекамск: Научно-издательский центр «Мир науки»; 2017: 452-455.

8. Ласовецкая Л.А., Коваленко В.С. Остеопатическое сопровождение беременных. *Мануальная терапия*. 2003; (2): 35-38.

9. Browning MC. Low back and pelvic girdle pain of pregnancy: recommendations for diagnosis and clinical management. *J Clin Chiropr Pediatr*. 2010; 11(2): 775-779.

10. Шевлюкова Т.П., Скрыбин Е.Г., Галиева Г.Д., Афанасьева И.А. Патология таза у беременных женщин, страдающих сколиозом и остеохондрозом позвоночника. *World science: problems and innovations: сборник статей победителей VII Международной научно-практической конференции*; под ред. Гуляева Г.Ю. Пенза: Наука и Просвещение; 2017: 288-290.

11. Sadr S, Pourkiani-Allah-Abad N, Stuber KJ. The treatment experience of patients with low back pain during pregnancy and their chiropractors: a qualitative study. *Chiropr Man Therap*. 2012; 20(1): 32. doi: 10.1186/2045-709X-20-32

12. Unsgaard-Tøndel M, Vasseljen O, Woodhouse A, Morkved S. Exercises for women with persistent pelvic and low back pain after pregnancy. *Glob J Health Sci*. 2016; 8(9): 107-120. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p107

13. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(9): 539-549. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00248

14. Gutke A, Kjellby-Wendt G, Oberg B. The inter-rater reliability of a standardised classification system for pregnancy-related lumbopelvic pain. *Man Ther*. 2010; 15(1): 13-18. doi: 10.1016/j.math.2009.05.005

15. Task Force on the Low Back Pain Clinical Practice Guidelines. American Osteopathic Association Guidelines for Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) for patients with low back pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2016; 116(8): 536-549. doi: 10.7556/jaoa.2016.107

16. Скрыбин Е.Г., Пономарева Г.А. Патология таза у беременных женщин, страдающих сколиозом и остеохондрозом позвоночника. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016; 12(1): 70-72

17. Алламурастов К.Е., Утепбергенова Г.Т., Адизов С.Р. Осложненные травмы позвоночника и спинного мозга при остеохондрозе и грыже межпозвоночного диска. *Бюллетень науки и практики*. 2017; (5): 82-85. doi: 10.5281/zenodo.579729

18. Бердюгин К.А., Лавруков А.М., Бердюгина О.В. Эпидемиология задних смещений поясничных позвонков. *Травматология и ортопедия: современность и будущее: Материалы международного конгресса*. М.: Изд-во РУДН; 2003; 28.

19. Pishnamaz M, Sellei R, Pfeifer R, Lichte P, Pape HC, Kobbe P. Low back pain during pregnancy caused by a sacral stress fracture: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6: 98. doi: 10.1186/1752-1947-6-98

20. Sabino J, Grauer JN. Pregnancy and low back pain. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; 1(2): 137-141. doi: 10.1007/s12178-008-9021-8

21. Bernard M, Tuchin P. Chiropractic management of pregnancy-related lumbopelvic pain: a case study. *J Chiropr Med*. 2016; 15(2): 129-133. doi: 10.1016/j.jcm.2016.04.003

22. Katonis P, Kampouroglou A, Aggelopoulos A, Kakavelakis K, Lykoudis S, Makrigiannakis A, et al. Pregnancy-related low back pain. *Hippokratia*. 2011; 15(3): 205-210.

23. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией. Пер. Дяченко А.О. М.: МЕДпресс-Информ; 2016.

24. Решетникова Ю.С., Скрыбин Е.Г. Особенности течения сколиотической болезни позвоночника у беременных женщин. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(1): 38-43.

25. Richards E, van Kessel G, Virgara R, Harris P. Does antenatal physical therapy for pregnant women with low back pain or pelvic pain improve functional outcomes? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(9): 1038-1045. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01462.x

26. Кушков А.А., Мохов Д.Е. Значение остеопатической диагностики и коррекции структурно-функциональных нарушений для профилактики и лечения заболеваний. *Российский остеопатический журнал*. 2013; (3-4(22-23)): 117-128.

27. Кренева Ю.А., Панов В.П., Авдеева М.В., Богомолова К.А. Восстановительный потенциал комплексных реабилитационных мероприятий при оказании первичной медико-санитарной помощи больным с дегенеративными заболеваниями позвоночника. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018; (2): 76-82.

28. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

29. Скиданов А.Г., Дуплий Д.Р., Котульский И.В., Барков А.А., Кись А.В., Пионтовский В.К., и др. Функциональное состояние мышц спины у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2015; (4): 59-68. doi: 10.15674/0030-59872015459-68

REFERENCES

1. Giannoulis DK, Koulouvaris P, Zilakou E, Papadopoulos DB, Lykissas MG, Mavrodontidis AN. Atraumatic sacral fracture in late pregnancy: a case report. *Greece Global Spine J*. 2015; 5(3): 248-251. doi: 10.1055/s-0035-1549429

2. Van Benten E, Pool J, Mens J, Pool-Goudzwaard A. Recommendations for physical therapists on the treatment of lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014; 44(7): 464-473. doi: 10.2519/jospt.2014.5098

3. Prodan AI, Berenov KV, Staude VA, Karpinskaya ED. Classification and diagnosis of the lumbar pelvic pain in pregnant women. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2010; (1): 17-22. (In Russ.)

4. Skryabin EG, Sandakova EA, Reshetnikova JS, Iksanova SV. Innovative technologies in diagnostics and treatment of the scoliosis and osteohondrosis spine in pregnant women. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012; (2): 125-128. (In Russ.)

5. Alcantara J, Ohm J, Kunz K, Alcantara JD, Alcantara J. The characterisation and response to care of pregnant patients receiving chiropractic care within a practice-based research network. *Chiropr J Aust*. 2012; 42(2): 60-67.

6. Ishchenko AI, Solovieva AB. Complex approach to the treatment of a patient with the chronic pelvic pain. *Vrach*. 2002; (11): 28-30. (In Russ.)

7. Kopseregenova ZA, Shevchenko PP. The influence of the intervertebral hernia on pregnancy. In: Vostretsov AI. (ed.) *Innovatsionnye podkhody v sovremennoy nauke. Materialy Mezhdunarodnoy (zaочноy) nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Neftekamsk: Nauchno-izdatelskiy centr «Mir nauki»; 2017. 452-455. (In Russ.)
8. Lasovetskaya LA, Kovalenko VS. Observation of pregnant women by an osteopath. *Manualnaya terapiya*. 2003; (2): 35-38. (In Russ.)
9. Browning MC. Low back and pelvic girdle pain of pregnancy: recommendations for diagnosis and clinical management. *J Clin Chiropr Pediatr*. 2010; 11(2): 775-779.
10. Shevlyukova TP, Skryabin EG, Galieva GD, Afanaseva IA. Pelvic pathology in pregnant women with scoliosis and spinal osteochondrosis. In: Gulyaev GYu. (ed.) *World science: problems and innovations: sbornik statey pobediteley VII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Penza: Nauka i Prosveshchenie; 2017. 288-290. (In Russ.)
11. Sadr S, Pourkiani-Allah-Abad N, Stuber KJ. The treatment experience of patients with low back pain during pregnancy and their chiropractors: a qualitative study. *Chiropr Man Therap*. 2012; 20(1): 32. doi: 10.1186/2045-709X-20-32
12. Unsgaard-Tøndel M, Vasseljen O, Woodhouse A, Morkved S. Exercises for women with persistent pelvic and low back pain after pregnancy. *Glob J Health Sci*. 2016; 8(9): 107-120. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p107
13. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23(9): 539-549. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00248
14. Gutke A, Kjellby-Wendt G, Oberg B. The inter-rater reliability of a standardised classification system for pregnancy-related lumbopelvic pain. *Man Ther*. 2010; 15(1): 13-18. doi: 10.1016/j.math.2009.05.005
15. Task Force on the Low Back Pain Clinical Practice Guidelines. American Osteopathic Association Guidelines for Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) for patients with low back pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2016; 116(8): 536-549. doi: 10.7556/jaoa.2016.107
16. Skryabin EG, Ponomareva GA. Pelvic pathology of the pregnant women with scoliosis and spinal osteochondrosis. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2016; 12(1): 70-72. (In Russ.)
17. Allamuratov KE, Utepbergenova GT, Adizov SR. Complicated injuries of the spine and spinal cord osteochondrosis and herniated discs of the spine. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2017; (5): 82-85. doi: 10.5281/zenodo.579729 (In Russ.)
18. Berdyugin KA, Lavrukov AM, Berdyugina OV. Epidemiology of the back dislocation of the lumbar vertebra. *Travmatologiya i ortopediya: sovremennost' i budushchee: Materialy mezhdunarodnogo kongressa*. Moskva: Izdatelstvo RUDN; 2003; 28. (In Russ.)
19. Pishnamaz M, Sellei R, Pfeifer R, Lichte P, Pape HC, Kobbe P. Low back pain during pregnancy caused by a sacral stress fracture: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6: 98. doi: 10.1186/1752-1947-6-98
20. Sabino J, Grauer JN. Pregnancy and low back pain. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; 1(2): 137-141. doi: 10.1007/s12178-008-9021-8
21. Bernard M, Tuchin P. Chiropractic management of pregnancy-related lumbopelvic pain: a case study. *J Chiropr Med*. 2016; 15(2): 129-133. doi: 10.1016/j.jjcm.2016.04.003
22. Katonis P, Kampouroglou A, Aggelopoulos A, Kakavelakis K, Lykoudis S, Makrigiannakis A, et al. Pregnancy-related low back pain. *Hippokratia*. 2011; 15(3): 205-210.
23. Petros P. *The female pelvic floor function, dysfunction and management according to the integral theory*. Transl. Dyachenko AO. M.: MEDpress-Inform; 2016. (In Russ.)
24. Reshetnikova YuS, Skryabin EG. Peculiarities of the process of the spinal scoliotic disease in pregnant women. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologiy*. 2010; 1(17): 38-43. (In Russ.)
25. Richards E, van Kessel G, Virgara R, Harris P. Does antenatal physical therapy for pregnant women with low back pain or pelvic pain improve functional outcomes? A systematic review *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(9): 1038-1045. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01462.x
26. Kushkov AA, Mokhov DE. The importance of the osteopathic diagnosis and the correction of the structural and functional alteration for prophylaxis and treatment of diseases. *Rossiyskiy osteopateskiy zhurnal*. 2013; 3-4(22-23): 117-128. (In Russ.)
27. Kreneva YuA, Panov VP, Avdeeva MV, Bogomolova KA. Restorative potential of complex rehabilitation in the primary health care provision for patients with degenerative disc diseases. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2018; (2): 76-82. (In Russ.)
28. Nikiforov AS, Avakyan GN, Mendel OI. *Neurological complications of spinal osteochondrosis*. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
29. Skidanov AG, Duplii DP, Kotulskii IV, Barkov AA, Kis AV, Piontkovsky VK, et al. Functional state of back muscles in patients with degenerative spine disorders. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2015; (4): 59-68. doi: 10.15674/0030-59872015459-68 (In Russ.)

Информация об авторах

Фёдоров Дмитрий Валентинович – заочный аспирант кафедры рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: medmirt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6892-2886>

Киргизова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рефлексотерапии и косметологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1124-0301>

Information about the authors

Dmitry V. Fedorov – Postgraduate at the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: medmirt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6892-2886>

Oksana Yu. Kirgizova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Reflexotherapy and Cosmetology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1124-0301>

Статья получена: 27.06.2018. Статья принята: 06.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 27.06.2018. Accepted: 06.03.2019. Published: 26.04.2019.

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.10

Роль внутриплевральных лимфотропных блокад в частоте развития респираторных осложнений после хирургического лечения рака лёгкого

Дамбаев Г.Ц.¹, Шефер Н.А.², Соколов Е.Г.³

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия); ² ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634009, г. Томск, просп. Ленина, 115, Россия); ³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., 2-4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шефер Николай Анатольевич, e-mail: NAschefer@yandex.ru

Резюме

Возникновение респираторных осложнений у пациентов после хирургического лечения рака лёгкого остаётся серьёзной проблемой, на сегодняшний день далёкой от разрешения. Одну из ключевых ролей в патогенезе развития респираторных нарушений в послеоперационном периоде играет острый болевой синдром.

Цель данного исследования: оценить влияние внутриплевральных лимфотропных блокад на частоту возникновения респираторных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, перенёсших хирургическое лечение рака лёгкого.

Методы. В условиях онкологического отделения «Томского областного онкологического диспансера» пролечено 103 пациента с операбельными формами рака лёгкого, которым выполнены анатомические резекции лёгких или пневмонэктомия. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 52 пациента, которым комплекс анальгезии дополняли внутриплевральными лимфотропными блокадами. Вторая группа была сформирована из 51 пациента, которые в послеоперационном периоде получали стандартную мультимодальную схему анальгезии. В послеоперационном периоде у пациентов оценивали степень выраженности болевого синдрома, а также частоту и структуру возникших респираторных нарушений.

Результаты. При анализе результатов выявлено статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома в первые 12 часов после операции в группе пациентов, которым выполняли лимфотропные блокады. При анализе частоты респираторных расстройств в исследуемых группах также выявлено статистически значимое снижение количества осложнений у пациентов в группе с лимфотропными блокадами. Доказано, что одну из ключевых ролей в патогенезе развития респираторных осложнений у пациентов после хирургического лечения рака лёгкого играет острая послеоперационная боль, препятствующая полноценной естественной вентиляции.

Заключение. Применение в комплексе мультимодальной анальгезии внутриплевральных лимфотропных блокад позволяет уменьшить болевой синдром и обеспечить психоэмоциональный комфорт пациента в раннем послеоперационном периоде, тем самым снизив риск возникновения респираторных расстройств.

Ключевые слова: рак лёгких, респираторные осложнения, послеоперационная боль, лимфотропные блокады

Для цитирования: Дамбаев Г.Ц., Шефер Н.А., Соколов Е.Г. Роль внутриплевральных лимфотропных блокад в частоте развития респираторных осложнений после хирургического лечения рака лёгкого. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 67-71. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.10

The Role of Intrapleural Lymphotropic Blockades in the Incidence of Respiratory Complications after Surgical Treatment of Lung Cancer

Dambayev G.Ts.¹, Shefer N.A.², Sokolovich E.G.³

¹ Siberian State Medical University (Moskovskiy Trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation); ² Tomsk Regional Oncology Center (prosp. Lenina 115, Tomsk 634050, Russian Federation); ³ St. Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology (Ligovsky prosp. 2-4, St. Petersburg 191036, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay A. Shefer, e-mail: NAschefer@yandex.ru

Abstract

The development of respiratory complications in patients after surgical treatment of lung cancer remains a serious problem, far from being resolved today. Pain remains the main factor that leads to a decrease in respiratory function in the postoperative period.

The aim of this study is to evaluate the effect of intrapleural lymphotropic blockades on the incidence of respiratory complications in the postoperative period in patients undergoing surgical treatment of lung cancer.

Materials and methods. 103 patients with operable forms of lung cancer, who underwent anatomical lung resection or pneumonectomy, were treated in the Oncology Department of the Tomsk Regional Oncology Center. The patients were divided in two groups. The first group included 52 patients, who were supplemented with intrapleural lymphotropic blockades. The second group consisted of 51 patients who received a standard multimodal scheme of analgesia in the postoperative period. In the postoperative period, we assessed severity of pain in patients, and the frequency and types of respiratory disorders.

Results. The analysis of the results revealed a significant decrease in the intensity of pain syndrome the first 12 hours after surgery in the group of patients, who underwent lymphotropic blockade. The analysis of the frequency of respiratory disorders in the study groups also revealed significant reduction in the number of complications in patients in the group with lymphotropic blockade. Acute postoperative pain, that prevents full natural ventilation, plays one of the key roles in the pathogenesis of respiratory complications in patients after surgical treatment of lung cancer.

Conclusion. The use of multimodal analgesia of intrapleural lymphotropic blockade in the complex allows to reduce the pain syndrome and provide psycho-emotional comfort of the patient in the early postoperative period, thereby reducing the risk of respiratory disorders.

Key words: lung cancer, respiratory complications, postoperative pain, lymphotropic blockade

For citation: Dambayev G.Ts., Shefer N.A., Sokolovich E.G. The Role of Intrapleural Lymphotropic Blockades in the Incidence of Respiratory Complications after Surgical Treatment of Lung Cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 67-71. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.10

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак лёгкого, по данным мировой статистики, остаётся самым частым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смертности от злокачественных опухолей [1]. На фоне мировых и российских показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями Томская область (ТО) относится к территориям повышенного онкологического риска [2]. Средний показатель заболеваемости раком лёгкого в Томской области составляет 27,6, смертности от рака лёгкого – 24,4 ‰, что выше средне-российского уровня (23,5 и 20,3 ‰ соответственно) [3]. Несмотря на развитие лучевых методов и появление новых поколений химиопрепаратов, операция остаётся основой комбинированного лечения и единственным способом радикального вмешательства у пациентов, страдающих раком лёгкого. Одной из серьёзных проблем после операций на грудной клетке остаётся болевой синдром, обусловленный в первую очередь травматичностью самого торакотомного доступа, сопровождающегося пересечением мышц и повреждением межрёберных нервов браншами ранорасширителя, а также расширенным объёмом оперативного вмешательства с выполнением системной лимфодиссекции, в том числе двусторонней [4]. Кроме этической стороны вопроса, связанной с правом пациента на адекватное обезболивание, существует риск нарушения лёгочной функции у пациентов с неадекватно подобранной схемой анальгезии, что способствует развитию респираторных осложнений [4, 5]. По данным различных авторов, у пациентов, перенёсших хирургическое лечение по поводу рака лёгких, удельный вес респираторных осложнений достигает 45 %, они связаны, прежде всего, с поверхностным дыханием, угнетением кашлевого рефлекса, развитием ателектазов и пневмоний, частота последних может достигать 22 % [6–8]. Опиоидные анальгетики уже в течение многих лет остаются основным компонентом послеоперационного обезболивания у пациентов, перенёсших торакотомию, однако существует обратная сторона, связанная с угнетающим действием опиатов на дыхательный центр и снижением минутной вентиляции лёгких. Подобный эффект приводит к повышению двуокиси углерода и лёгочной вазоконстрикции, что особенно критично у пациентов с длительным стажем курения и страдающих ХОБЛ [4, 9]. В настоящее время для обеспечения адекватного

обезболивания пациентов, перенёсших хирургическое лечение рака лёгкого, применяются мультимодальные подходы, включающие применение как системных, так и региональных анальгетиков, что значительно улучшает качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде и снижает частоту развития респираторных осложнений [4, 5, 10]. Одним из возможных вариантов уменьшения интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и снижения частоты респираторных осложнений, может быть применение внутриплевральных лимфотропных блокад. Лимфотропные технологии давно применяются в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализация, в том числе у пациентов после хирургического лечения рака лёгкого и для коррекции респираторных осложнений [11, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние внутриплевральных лимфотропных блокад на частоту возникновения респираторных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, перенёсших хирургическое лечение рака лёгкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах. Критериями включения в исследование были наличие диагноза рака лёгкого, наличие показаний к оперативному радикальному лечению, возраст от 40 до 75 лет, отсутствие декомпенсированных состояний по любым органам и системам, информированное согласие пациента на участие в исследовании. В условиях онкологического отделения «Томского областного онкологического диспансера» находилось 103 пациента, направленных на госпитализацию онкологом поликлиники. У 83 пациентов (85,4 %) образования в лёгких выявлены по результатам флюорографии при проведении профилактического медицинского осмотра, 20 пациентов (20,6 %) направлены к онкологу специалистами других профилей.

Медиана возраста пациентов составила 68 лет, соотношение мужчин и женщин составило 63/40. Центральные рак правого лёгкого выявлен у 12 пациентов, рак левого лёгкого – у 19 больных. Периферический рак правого лёгкого диагностирован у 38, левого – у 34 паци-

ентов. Стадия заболевания IA (T1N0M0) выявлена в 19 %, IB (T2N0M0) – в 48 %, IIA (T1N1M0) – в 24 %, IIB (T2N1M0) – в 9 % случаев.

Большинство пациентов (82 %) были курильщиками, у всех пациентов выявлена сопутствующая пульмонологическая патология – хроническая обструктивная болезнь лёгких и хронический обструктивный бронхит – в 62 (63,8 %) и 41 (42,2 %) случаях соответственно. Степень анестезиологического риска оценивали по шкале ASA: II (16), III (65), IV (22).

Всем пациентам выполняли плановую торакотомию боковым доступом в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией лёгких. В пяти случаях выполнена билобэктомия (4,8 %), пневмонэктомия выполнена у 28 пациентов (27,1 %), в остальных случаях (70 пациентов, 67,9 %) выполнены лобэктомии в зависимости от локализации опухоли. По окончании операции пациентов экстубировали и переводили в отделение реанимации на спонтанном дыхании. Распределение видов операций в группах было равномерным, распределение пациентов в группах было случайным. Верификацию диагноза осуществляли на основании патоморфологического исследования, полученного на этапе предоперационного обследования, или по результатам экспресс-цитологического заключения во время операции. По данным патоморфологического заключения, чаще всего встречался плоскоклеточный тип рака – 71 случай (68,9 %), в остальных случаях выявлена аденокарцинома лёгкого (31,1 %).

Включённые в исследование пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 52 пациента, которым на завершающем этапе операции выполняли внутривенные лимфотропные блокады (в асептических условиях, со стороны плевральной полости в области рёберно-позвоночного и грудино-рёберного сочленений, на уровне основного хирургического доступа, а также выше и ниже расположенные межреберия, вводили приготовленную *ex tempore* комплексную смесь препаратов, включающую нарופן 0,2% – 20 мл, лидазу – 32 ЕД, цефтриаксон – 1,0 мг, распределяя объём вводимой смеси равномерно в точках введения). Блокаду выполняли однократно после выполнения основного этапа операции. Кроме лимфотропных блокад пациенты получали лечение по стандартной схеме. Вторая группа была сформирована из 51 пациента, которым проводилась терапия по стандартной мультимодальной схеме. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному состоянию, объёму и продолжительности хирургического вмешательства.

Стандартная мультимодальная схема анальгезии включала катетеризацию эпидурального пространства на верхне-грудном уровне (Th₃₋₄) с последующей инфузией на протяжении 48 часов после операции, при помощи инфузионной помпы 0,2% раствора нарпина со скоростью 2–4 мл/ч. Внутривенно пациентам два раза в сутки вводили нестероидные противовоспалительные препараты. Введение наркотических анальгетиков производили внутримышечным доступом по требованию пациента.

Для оценки эффективности обезболивания использовали Визуальную аналоговую шкалу ВАШ (VAS – Visual Analogue Scale). Она представляет собой пластмассовую линейку длиной 10 см, на полюсах которой находятся

отметки: «боли нет» и «максимальная боль». Пациенту предлагалось на этой шкале поставить метку, соответствующую интенсивности боли, которую он испытывал в покое и при кашле. Качество анальгезии оценивали через каждые 6 часов в течение суток после операции.

В качестве респираторных осложнений в послеоперационном периоде рассматривали расстройства кашлевой функции, а также развитие у пациентов ателектазов и пневмоний. Оценку нарушений дыхательной функции производили на основании клинической картины и результатах рентгенологических данных. Статистический анализ проведён с использованием программы Statistica (версия 8), Microsoft Excel 7.0. Исследование одобрено комитетом по этике ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер (протокол № 22 от 12.11.2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В послеоперационном периоде проведён сравнительный анализ результатов опроса пациентов согласно интенсивности болевого синдрома по ВАШ. Для каждого периода времени было проведено сравнение между двумя группами. Результаты сравнения были представлены в виде сводного графика с отражением временных промежутков и интенсивности боли (рис. 1). В первой группе отмечалась тенденция к снижению по шкале ВАШ болевого синдрома в покое на протяжении 12 часов после операции, также пациентам в 1-й группе потребовалось введение наркотических анальгетиков один раз в сутки, в то время как пациенты 2-й группы получали дополнительную анальгезию 2–3 раза в сутки.

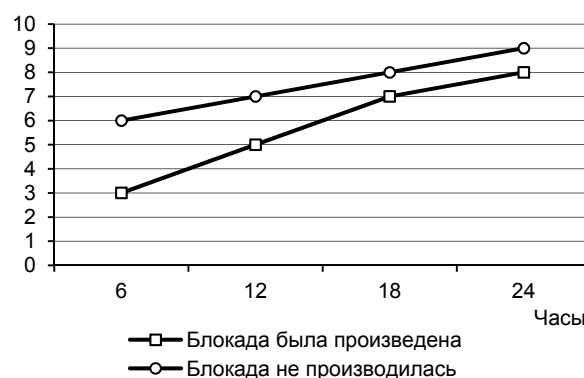


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ у пациентов в обеих группах.

Fig. 1. Dynamics of pain syndrome according to VAS in patients of both groups.

Для анализа статистической достоверности был использован двухвыборочный критерий Манна – Уитни ($U = 587,0000; p < 0,05$). Выявлено статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома в первые 12 часов после операции в группе пациентов, которым выполнялись лимфотропные блокады. Из особенностей также отмечено, что у больных, которым выполнялись лимфотропные блокады, не наблюдалось явлений тошноты, рвоты и других побочных явлений, связанных с введением местного анестетика и побочным действием наркотического анальгетика.

При анализе структуры и количества респираторных расстройств в исследуемых группах так же выявлены статистически значимые различия (табл. 1). У пациентов

Таблица 1
Частота и структура респираторных осложнений в группах, в которых выполнялись (1) и не выполнялись (2) лимфотропные блокады

The frequency and types of respiratory complications in the groups with (1) and without (2) lymphotropic blockade

Table 1

Признак		Группа		Сравнение
		С блокадой (1)	Без блокады (2)	
Нарушение откашливания	Да	7/52 (13,45 %)	16/51 (31,37 %)	$\chi^2 = 4,6$; $p = 0,03$
	Нет	45/52 (86,54 %)	35/51 (68,63 %)	
Ателектаз	Да	3/52 (5,77 %)	12/51 (23,53 %)	$\chi^2 = 6,53$; $p = 0,01$
	Нет	49/52 (94,23 %)	39/51 (76,47 %)	
Пневмония	Да	1/52 (1,92 %)	7/51 (13,73 %)	$\chi^2 = 5,01$; $p = 0,03$

в 1-й группе в раннем послеоперационном периоде значительно реже встречалось нарушение откашливания, что в первую очередь обусловлено менее выраженным болевым синдромом. Пациенты отмечают отсутствие усиления боли в результате кашлевых толчков со стороны оперированного гемиторака, что обеспечивает психоэмоциональный комфорт и не препятствует глубокому вдоху. Во 2-й группе зафиксировано большее количество пациентов с нарушением откашливания, что обусловлено как интенсивностью болевого синдрома и боязнью пациента кашлять, так и побочными действиями наркотических анальгетиков, связанными с угнетением дыхательного центра.

Явления ателектаза в группе пациентов с лимфотропными блокадами выявлены в трёх случаях, распространялись на сегментарные и субсегментарные части лёгкого и были обусловлены обтурацией соответствующих бронхов секретом. Во всех случаях вентиляция соответствующих участков лёгкого была восстановлена после санационной бронхоскопии. По нашему мнению, санационная бронхоскопия является одним из ключевых мероприятий раннего послеоперационного периода. За время оперативного вмешательства в результате тракции и взятия ткани лёгкого и бронхов зажимами в трахеобронхиальное дерево выделяется слизистый секрет, а также сгустки крови. В результате на фоне послеоперационного снижения кашлевого рефлекса возникает риск обтурации вязким секретом и сгустками бронхиол здоровых участков лёгкого с развитием ателектазов и пневмонии. В группе пациентов, которым лимфотропные блокады не выполнялись, явления ателектаза зафиксированы у 12 пациентов. При этом у 8 пациентов ателектаз носил дистензионный характер и был обусловлен поверхностным дыханием вследствие болевого синдрома и боязни сделать глубокий вдох, эти пациенты потребовали дополнительного назначения наркотического анальгетика. У остальных пациентов из 2-й группы ателектаз был обусловлен явлениями обтурации просвета бронхов и был купирован проведением санационной бронхоскопии. Также пациентам в обеих группах в послеоперационном периоде назначалась небулайзерная терапия с растворами муколитика и комбинированного бронхолитика, благодаря чему происходит улучшение дренажной функции дыхательных путей, уменьшается бронхоспазм и отёк слизистой.

Одним из самых тяжёлых осложнений, которое может развиваться в послеоперационном периоде у па-

циентов онкопульмонологического профиля, является послеоперационная пневмония. В группе пациентов, которым выполнялись лимфотропные блокады, пневмония развилась в одном случае и носила долевого характер. Во 2-й группе рентгенологические признаки долевого и сегментарной инфильтрации отмечены у 7 пациентов, в 4 случаях воспаление локализовалось на стороне хирургического вмешательства. Все пациенты потребовали интенсивного комплексного лечения. Летальных случаев в группах не было.

Одной из особенностей течения респираторных осложнений, выявленных в ходе исследования, является возможность развития нескольких вариантов расстройств у одного пациента. Так, в нашем случае во 2-й группе все три варианта осложнений развились у 5 пациентов. Пусковым механизмом каскада респираторных осложнений явилась послеоперационная боль, препятствующая пациентам в раннем послеоперационном периоде обеспечивать полноценную естественную вентиляцию всех отделов лёгкого. Нарушения откашливания и поверхностное дыхание привело к развитию дистензионных ателектазов в оперированном лёгком и застою бронхиального секрета, что в условиях госпитальной инфекции и ослабленной болезнью и оперативным вмешательством иммунной системы послужило причиной развития послеоперационной пневмонии. Таким образом, одну из ключевых ролей в патогенезе развития респираторных осложнений у пациентов после хирургического лечения рака лёгкого играет острая послеоперационная боль, препятствующая полноценной естественной вентиляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главным фактором, приводящим к снижению респираторной функции в послеоперационном периоде, является острая послеоперационная боль. Использование в комплексе мультимодальной анальгезии внутривенных лимфотропных блокад, позволяет обеспечить психоэмоциональный комфорт пациента в первые 12 часов послеоперационного периода и уменьшить необходимость в назначении наркотических анальгетиков, что позволяет исключить осложнения, связанные с угнетением дыхательного центра и снижением минутной вентиляции лёгких. Благодаря непрямым лимфотропным свойствам полученной смеси препаратов нарпина, лидазы и антибиотика в тканях создаётся лекарственное депо, обеспечивающее адекватный блок и улучшающее

кашлевой рефлекс, а дозированное проникновение антибиотика в лимфатический регион лёгкого, дополнительно снижает риск развития инфекционных осложнений.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Ганцев Ш.Х. *Атлас по онкологии: учебное пособие*. М.; 2008.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность)*. М.; 2016.
3. Чойнзонов Л.Ц., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Полищук Т.В., Пикалова Л.В. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(4): 5–10. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10
4. Тиммербаев В.Х., Генов П.Г., Лесник В.Ю. Проблема обезбоживания в торакальной хирургии и пути решения. *Общая реаниматология*. 2011; 7(5): 46–56. doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-46
5. Петрова М.В., Харченко В.П. Защита онкологического больного от респираторных послеоперационных осложнений. Эффективная фармакотерапия. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; (1): 18–21.
6. Садчиков Д.В., Пригородов М.В., Вартанян Т.С. Периперационные осложнения у пациентов высокого анестезиологического-операционного риска. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(3): 561–565.
7. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynet N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(4): 1161–1167. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01853-1
8. Kilpatrick B, Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (Suppl 1):108–116. doi: 10.1093/bja/aeq299
9. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(5): 892–905. doi: 10.1183/09031936.03.00115402
10. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalçin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002; 94(1): 11–15.
11. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. *Руководство по клинической лимфологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.

12. Зейдлиц А.А., Любарский М.С., Наров Ю.Э. Влияние регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса при раке легкого. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013; 33(6): 86–91.

REFERENCES

1. Davydov MI, Gantsev ShKh. *Oncology Atlas*. M.; 2008. (In Russ.).
2. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)*. M.; 2016. (In Russ.).
3. Choyznzonov LC, Zhuykova LD, Ananina OA, Polishchuk TV, Pikalova LV. Survival of patients with lung cancer in the territory of the Tomsk region (2004–2013). *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2017; 16(4): 5–10. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10 (In Russ.).
4. Timerbayev VKh, Genov PG, Lesnik VYu. The problem of anesthesia in thoracic surgery and solutions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2011; 7(5):46–56. doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-46 (In Russ.).
5. Petrova MV, Kharchenko VP. Protection of a cancer patient from postoperative respiratory complications. *Effektivnaya farmakoterapiya. Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; (1): 18–21. (In Russ.).
6. Sadchikov DV, Prigorodov MV, Vartanyan TS. Perioperative complications in patients with high anesthetic and surgical risk. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(3): 561–565. (In Russ.).
7. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynet N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(4): 1161–1167. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01853-1.
8. Kilpatrick B, Slinger P. Lung protective strategies in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010; 105 (Suppl 1): 108–116. doi: 10.1093/bja/aeq299.
9. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(5): 892–905. doi: 10.1183/09031936.03.00115402
10. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalçin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002; 94(1): 11–15.
11. Borodin Yul, Lyubarskiy MS, Morozov VV. *Clinical Lymphology Guide*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. (In Russ.).
12. Zeydlits AA, Lyubarskiy MS, Narov YuE. Effect of regional lymphotropic therapy on the course of the inflammatory process in lung cancer. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 33(6): 86–91. (In Russ.).

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru

Шефер Николай Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-онколог, онкологического отделения, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», e-mail: NAschefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Соколов Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: eg.sokolovich@spbniif.ru

Information about the authors

Georgy Ts. Dambayev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru

Nikolay A. Shefer – Cand. Sc. (Med.), Oncologist at the Oncological Department, Tomsk Regional Oncology Center, e-mail: NAschefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Evgenij G. Sokolovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Professor at the Department of Advanced Level Surgery, St. Petersburg State University, e-mail: eg.sokolovich@spbniif.ru

Статья получена: 18.12.2018. Статья принята: 28.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 18.12.2018. Accepted: 28.02.2019. Published: 26.04.2019.

Актуальные проблемы в терминологии и классификации наследственных заболеваний при опухолях органов эндокринной системы

Пинский С.Б.¹, Белобородов В.А.¹, Дворниченко В.В.^{1,2}, Батороев Ю.К.², Воробьев В.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Воробьев Владимир Анатольевич, email: terdenecer@gmail.com

Резюме

Существенный интерес к проблеме генетических онкологических заболеваний обусловлен увеличением частоты их выявляемости, существующими трудностями раннего распознавания, разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепринятых стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Внедрение в клиническую практику новейших диагностических технологий (молекулярно-генетических исследований, определения широкого спектра гормонов и пептидов, иммуногистохимического определения уровней общих и специфических маркеров, современных методов топической диагностики и др.) позволило установить специфический генетический субстрат различных вариантов опухолей эндокринных органов, выявить новые, ранее неизвестные нозологические формы, совершенствовать возможности прогнозирования заболевания на доклиническом уровне, оценить их место и значимость в структуре общей онкопатологии.

Вопросы терминологии, классификации, критериев степени злокачественности и факторы прогноза наследственных эндокринных заболеваний являются особенно актуальными. В статье представлена и проанализирована современная классификация и терминологические определения данной группы заболеваний. Описана проблема наследственных эндокринных опухолевых заболеваний и синдромов, связанных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) и синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдромы). В заключении проанализирована ситуация с изучением данной проблемы в Российской Федерации.

Ключевые слова: эндокринные органы, нейроэндокринные опухоли, МЭН-синдром, наследственные болезни

Для цитирования: Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К., Воробьев В.А. Актуальные проблемы в терминологии и классификации наследственных заболеваний при опухолях органов эндокринной системы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 72-77. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.11

Current Issues in Terminology and Classification of Hereditary Disorders at Endocrine Cancer

Pinsky S.B.¹, Beloborodov V.A.¹, Dvornichenko V.V.^{1,2}, Batoroev Yu.K.², Vorobev V.A.¹

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Vladimir A. Vorobev, email: terdenecer@gmail.com

Abstract

Significant interest in the problem of genetic oncological diseases is due to an increase in the frequency of their detection, existing difficulties of early recognition, disagreements in the clinical and morphological criteria for diagnosis and evaluation of prognostic factors, the absence of generally accepted standards of treatment and objective assessment of their results.

The introduction of new diagnostic technologies into clinical practice (molecular genetic studies, the ability to determine a wide range of hormones and peptides, immunohistochemical determination of general and specific markers, modern methods of topical diagnostics, etc.) allowed us to identify a specific genetic substrate of various types of endocrine organ tumors, previously unknown nosological forms, improve the ability to predict the disease on the preclinical level, to assess their place and importance in the structure of general oncopathology.

The issues of terminology, classification, criteria for the degree of malignancy and prognostic factors of hereditary endocrine diseases are particularly relevant. The article presents and analyzes the modern classification and terminological definitions of this group of diseases. The problem of hereditary endocrine tumor diseases and syndromes associated with neuroendocrine tumors (NETs) and multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN-syndromes) has been described. In conclusion, the situation with the study of this problem in the Russian Federation is analyzed.

Key words: endocrine organs, neuroendocrine tumors, MEN-syndrome, hereditary diseases

For citation: Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K., Vorobev V.A. Current Issues in Terminology and Classification of Hereditary Disorders at Endocrine Cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 72-77. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Отмечаемый в последние десятилетия повышенный интерес к проблеме генетических онкологических заболеваний объясняется не только несомненным увеличением частоты их выявляемости и существующими трудностями раннего распознавания, но и разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепринятых стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Достижения мировой медицинской науки в разработке и внедрении в клиническую практику новейших диагностических технологий (молекулярно-генетических исследований, возможности определения широкого спектра гормонов и пептидов, иммуногистохимического определения уровней общих и специфических маркеров, современных методов топической диагностики и др.) позволили установить специфический генетический субстрат различных вариантов опухолей эндокринных органов, выявить новые, ранее неизвестные, нозологические формы, совершенствовать возможности прогнозирования заболевания на доклиническом уровне, оценить их место и значимость в структуре общей онкопатологии.

Актуальность проблемы объясняется также отсутствием унифицированной рубрикации и единой терминологии, отражающей широкий спектр клинико-морфологических вариантов наследственных и семейных синдромов и заболеваний, во многом обусловленных многочисленными постоянно пересматриваемыми биохимическими, клиническими и морфологическими классификациями. Нарушения терминологической преемственности и взаимопонимания между специалистами также создают трудности в своевременной адаптации к этим классификациям, делают невозможным сопоставимость результатов исследований.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Вопросы терминологии, классификации, критериев степени злокачественности и факторы прогноза нашли отражение в многочисленных опубликованных рекомендациях группы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), International Agency for Research on Cancer (IARC). Последняя морфологическая классификация "WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs" опубликована в 2017 г. под эгидой IARC [1].

В 7-й главе последней морфологической классификации опухолей эндокринных органов представлены наследственные опухолевые синдромы. В этой классификации, по сравнению с предыдущей, введены три новых синдрома: множественной эндокринной неоплазии типа 4 (МЭН-4), DICER1 и глюкагон клеточная гиперплазия и неоплазия. Классификация наследственных опухолевых синдромов представлена ниже сознательно в оригинальной транскрипции:

- Inherited tumor syndromes
- Introduction
- Multiple endocrine neoplasia type 1
- Multiple endocrine neoplasia type 2
- Multiple endocrine neoplasia type 4
- Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome

- Von Hippel-Lindau syndrome
- Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes caused by SDHB, SDHC and SDHD mutations
- Neurofibromatosis type 1
- Carney complex
- McCune-Albright syndrome
- Familial non-medullary thyroid cancer
- Cowden syndrome and PTEN-related lesions
- Familial adenomatous polyposis and APC-related lesions

- Non-syndromic familial thyroid cancer
- Werner syndrome and Carney complex
- DICER1 syndrome
- Glucagon cell hyperplasia and neoplasia

Заслуживает особого внимания представленные во введении 7-й главы данные о наследственных опухолевых синдромах и генах для различных органов эндокринной системы, представленные в таблице 1.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Проблема наследственных эндокринных опухолевых заболеваний и синдромов тесно связана с нейроэндокринными опухолями (НЭО) и синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдромы). Большинство наследственных и семейных опухолевых синдромов и заболеваний обусловлены доброкачественными или злокачественными нейроэндокринными опухолями.

Проблема с терминологией уходит своими корнями в более чем вековую историю изучения НЭО. Не вдаваясь в исторический экскурс этой проблемы, следует отметить, что и до настоящего времени сохраняются терминологические разногласия в определении понятий НЭО. В 2000 г. экспертами ВОЗ на основании сходства иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей, установленного по экспрессии общих нейроэндокринных маркеров, рекомендован термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) для обозначения всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы [2]. В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена новая классификация нейроэндокринных новообразований для пищеварительной системы, в которой общий термин для всех опухолей нейроэндокринного происхождения НЭО заменён новым – «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН) [3]. В отечественной и зарубежной литературе и до настоящего времени понятие «НЭН» не является общепризнанным. Для опухолей нейроэндокринной природы чаще используется термин НЭО. Сохраняются терминологические разногласия и в определении понятий «нейроэндокринные» и «эндокринные» опухоли [3–5]. При этом ряд образований эндокринных желёз относят к НЭО (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, некоторые опухоли гипофиза), в то время как другие (гипофиза, околощитовидных желёз и надпочечников) – к эндокринным опухолям, несмотря на наличие у них ряда общих клинико-морфологических характеристик. Термины «эндокринные опухоли», «опухоли эндокринных органов», «опухоли эндокринной системы», «эндокринная неоплазия» не только широко применяются в клинической практике, но и прочно вошли в название ряда заболеваний и, в частности, «синдромов множественных эндокринных неоплазий» (МЭН-синдромы), происхождение которых

Участие эндокринных органов и генетические изменения при наследованных опухолевых синдромах

Таблица 1

The involvement of endocrine organs and genetic changes in inherited tumor syndromes

Table 1

Organ	Neoplastic lesion(s)	Syndromes	Genes
Pituitary gland	Adenoma; pituitary blastoma in DICER1 syndrome	Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B
		Carney complex	PRKAR1A
		McCune-Albright syndrome	GNAS
		DICER1 syndrome	DICER1
Thyroid gland	Papillary carcinoma (rarely, follicular carcinoma)	Familial non-medullary thyroid cancer, including Cowden syndrome, familial adenomatous polyposis, non-syndromic familial thyroid cancer, Werner syndrome, Carney complex and DICER1 syndrome	Various, DICER1
		Medullary carcinoma	RET
Parathyroid glands	Microadenomatosis	Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		Multiple endocrine neoplasia type 2A	RET
		Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B
		Hyperparathyroidism – jaw tumour syndrome	CDC73 (also called HRPT2)
		Paraganglioma – pheochromocytoma syndromes, Carney – Stratakis syndrome (paraganglioma and gastrointestinal stromal tumour)	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, FH, MDH2
Paraganglia	Paraganglioma	von Hippel – Lindau syndrome	VHL
		Multiple endocrine neoplasia type 2A	RET
		Neurofibromatosis type 1	NF1
		Paraganglioma-polycythaemia syndrome	EGLN2, EGLN1
		Pacak-Zhuang syndrome	EPAS1
Adrenal glands	Adrenal cortical neoplasm	Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		Carney complex	PRKAR1A
		Multiple endocrine neoplasia type 2	RET
		von Hippel-Lindau syndrome	VHL
		Paraganglioma – pheochromocytoma syndromes	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, FH, MDH2
Pancreas	Microadenomatosis and neuroendocrine tumour	Neurofibromatosis type 1	NF1
		Paraganglioma – polycythaemia syndrome	EGLN2, EGLN1
		Pacak – Zhuang syndrome	EPAS1
		Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		von Hippel-Lindau syndrome	VHL
Duodenum	Neuroendocrine tumour	Neurofibromatosis type 1	NF1
		Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		Pacak – Zhuang syndrome	EPAS1
		Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B
		Glucagon cell hyperplasia and neoplasia	GCGR
Ovary	Sertoli cell tumour	Tuberous sclerosis	TSC1, TSC2
		Neurofibromatosis type 1	NF1
		Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
		Pacak – Zhuang syndrome	EPAS1
		DICER1 syndrome	DICER1

рассматривают исходя из концепции о диффузной нейроэндокринной системе.

НЭО относятся к числу относительно редких новообразований и составляет 0,1–0,5 % от числа всех видов опухолей. Их частота составляет от 1,5 до 6 случаев на 100 тыс. населения [2, 6, 7]. НЭО объединяют гетерогенную группу новообразований различных локализаций,

происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, способных продуцировать нейроспецифические гормоны и биогенные амины. В настоящее время диффузная нейроэндокринная система считается общепризнанным регулятором гомеостаза, морфологической основой нейроэндокринной регуляции органов, позволяющей объяснить сложные клинико-морфологические

особенности возникающих гетерогенных опухолей, получивших общее название НЭО. НЭО чаще возникают в бронхолёчной системе, в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Около 25 % от числа всех НЭО возникают в эндокринных органах (гипофизе, щитовидной, околощитовидных и поджелудочной железах, надпочечниках). Наследственные опухолевые синдромы чаще всего возникают и диагностируются при сочетанном поражении не менее двух эндокринных желёз с развитием МЭН-синдромов.

Под синдромом МЭН понимают группу разрозненных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и вариабельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метасинхронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [8, 9].

Эти заболевания ранее были известны под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей», «эндокринный полиаденоматоз», «множественный эндокринный аденоматоз», «полигландулярный аденоматоз эндокринной системы». В 70-х годах XX столетия после описания Вермером (Wermer) и Сипплом (Sipple) двух новых ранее не известных синдромов, названия этих заболеваний как «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» стали общепризнанными.

Основу всех МЭН-синдромов составили два типа: МЭН-1 и МЭН-2. С учётом данных молекулярно-генетических исследований и особенностей клинических проявлений были выделены два сходных варианта синдрома МЭН-2: МЭН-2А и МЭН-2Б, генетическая специфичность которых установлена в 1997 и 1993 гг. соответственно. К чрезвычайно редким относится обнаруженный недавно МЭН-синдром типа 4 (МЭН-4), который впервые представлен в новой классификации 2017 г.

В настоящее время известна генетическая специфичность для каждого варианта синдрома МЭН, обусловленных мутациями гена супрессии опухоли, которые наследуются клетками эндокринных желёз и другими клетками диффузной нейроэндокринной системы и приводят к их опухолевой трансформации. При этом продолжают интенсивные исследования по изучению генетических нарушений и характера герминативных мутаций (приводящих к наследственным заболеваниям) и соматических мутаций (лежащих в основе злокачественных процессов) при синдромах МЭН, для которых характерным является сочетание гормонально активных опухолей в неэндокринных органах. Достижения в расшифровке генетических основ синдромов МЭН послужили началом качественно нового этапа в разработке методов генетического и биохимического семейного скрининга, возможностей прогнозирования развития заболевания на доклинической стадии и определение наследственной предрасположенности, выяснения спектра эндокринных опухолей у ближайших родственников больных.

В современных условиях в структуре МЭН-синдромов принято выделять три классических наиболее изученных и отличных друг от друга варианта: МЭН-1 (синдром Вермера), МЭН-2А (синдром Сиппля) и МЭН-2Б (синдром Горлина).

МЭН-1 – генетическая детерминированная патология, при которой наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью пенетрантности и варьирующей экспрессивностью. Развитие синдрома связано с мутациями гена-супрессора опухолевого роста MEN-1 (Menin). Синдром МЭН-1 проявляется синхронным или метасинхронным развитием аденомы или гиперплазии околощитовидных желёз, доброкачественными или злокачественными опухолями поджелудочной железы, аденомой передней доли гипофиза, реже – опухолями щитовидной железы и коры надпочечников и значительно реже – опухолями желудочно-кишечного тракта, лёгких, вилочковой железы. Выделяют наследственные (85 %) и спорадические (15 %) формы, для которых характерны сходные генетические аномалии. В 10–30 % наследственных случаев МЭН-1 и у 60–80 % пациентов со спорадическим синдромом мутации в гене MEN-1 могут не выявляться, что объясняется мутациями в других генах, которые ещё не идентифицированы [10]. Риск развития заболевания у родственников (первой линии родства) носителя мутантного аллеля составляет 50 %.

Синдром МЭН-2 – аутосомно-доминантный наследственный синдром, генетической основой и маркером является точечная мутация в RET-протоонкогене. Синдром МЭН-2А является наиболее распространённым вариантом (составляет более 75 % всех случаев синдрома МЭН-2) и характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы с амилоидозом её стромы, феохромоцитомы надпочечников и в 20–30 % гиперплазией или аденомой околощитовидных желёз. Различают две клинические формы медуллярного рака щитовидной железы: спорадическую и наследственную. Спорадические составляют около 70 % медуллярных карцином, не имеют чётко выраженного генетического происхождения или характерного типа наследования. Наследственные формы, которые составляют 20–30 % всех случаев (при МЭН-2А – 40 %), относятся к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования.

Синдром МЭН-2Б характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы, двухсторонней феохромоцитомы, множественного нейрофатоматоза слизистых, «марфаноидной» структурой тела, нарушением функции кишечника. В отличие от МЭН-2А отсутствуют опухолевые и гиперпластические изменения в околощитовидных железах, а медуллярный рак щитовидной железы возникает раньше (обычно до 10 лет) и протекает более агрессивно.

Синдром МЭН-4 – аутосомальный доминирующий опухолевый синдром, вызываемый герминальной мутацией в гене CDKN1, что приводит к фенотипу сходному с МЭН-1. Характеризуется нейроэндокринными опухолями околощитовидных желёз, гипофиза и поджелудочной железы, но могут развиваться и другие опухоли (бронхов, лёгких, щитовидной железы и надпочечников). Первичный гиперпаратиреоз при МЭН-4 развивается раньше, чем при МЭН-1. Учитывая отсутствие специфического фенотипа, при появлении признаков синдрома МЭН-1 и отсутствии мутации гена RET, пациент должен быть проверен на мутации гена CDKN1.

Идентифицированная генетическая природа ряда известных ранее заболеваний и синдромов, обусловленных сочетанием нейроэндокринных и неэндокринных опухолей различных органов, позволила отнести их к группе наследственных заболеваний под общим названием «МЭН-

синдромы»: нейрофиброматоз 1-го типа (neurofibromatosis type 1, NF-1, болезнь Реклингауэна), синдром Гиппель – Линдау (von Hippel – Lindau, VHL), синдром Мак-Кьюна – Олбрайта (Mc-Cune – Albright, MAS), комплекс Карни (Carney complex, CNC), синдром гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT), синдром семейной параганглиомы-феохромоцитомы, обусловленных мутациями в генах SDHB, SDHC и SDHD (familial paraganglioma-phaeochromocytoma syndrome caused by SDHB, SDHC and SDHD mutations).

Указанные выше синдромы, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-2, МЭН-4, группой семейных немедуллярных тиреоидных опухолей (включающих 4 синдрома), DICER1 и синдрома глюкагон клеточной гиперплазии и неоплазии, представлены в 7-й главе классификации 2017 г., посвящённой наследственным опухолевым синдромам. Между тем, в таблице 1, во введении к 7-й главе, приводится ещё 4 синдрома, не вошедших в классификацию: Карни – Стратакиса (Carney – Stratakis), обусловленного опухолевым поражением параганглиев, параганглиома-полицитемия (paraganglioma-polycythaemia) при опухолях параганглиев и феохромоцитоме, туберозный склероз (tuberous sclerosis) при микроаденомах и нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, Пак – Жуанг (Pacak – Zhuang) при опухолях параганглиев и нейроэндокринных опухолях двенадцатиперстной кишки.

В связи с этим следует отметить, что в зарубежной литературе имеется достаточно много сообщений о редких или нетипичных генетически обусловленных вариантах синдрома МЭН, для которых характерно различное сочетание как эндокринных опухолей с потенциальными и/или продуцирующими различные гормоны, так и образований в неэндокринных органах и тканях. Эти варианты синдрома МЭН не представлены в последней классификации 2017 г.

Ещё в 1998 г. J. Carney справедливо заметил, что наряду с общепризнанными синдромами МЭН на основе выявленных других сочетаний эндокринных (и даже неэндокринных) опухолей не исключено появление понятий о новых МЭН-синдромах. Генетические исследования в поисках генов, мутации в которых могут быть причиной развития наследственных форм заболеваний, позволили в последнее десятилетие выявить различные новые варианты, характеризующиеся наличием основных признаков классических синдромов МЭН с некоторыми вариациями. Появилось новое понятие – МЭН-подобные (MEN-like) заболевания [11].

Заслуживает внимания возможность сочетания известных классических МЭН-синдромов с другими заболеваниями и синдромами. Так, в литературе описаны два варианта синдрома МЭН-2А: МЭН-2А (CLA) с кожным лишайным амилоидозом и МЭН-2А в сочетании с болезнью Гиршпрунга.

Несомненно, каждое наблюдение атипичного синдрома МЭН представляет интерес в плане этиологии и морфогенеза спорадических и семейных наследственных форм этого синдрома. Большинство из них относится к числу наследственных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, типу наследственности. Каждый вариант синдрома МЭН имеет свой генетический «субстрат». Вместе с тем генетическая специфичность каждого из вариантов синдрома МЭН не абсолютна, стро-

гая генетическая обусловленность их в определённой степени условна, подтверждением чего могут служить различные атипичные сочетания дисплазий. Дифференциальная диагностика этих вариантов возможна при генетическом скрининге известных мутаций, приводящих к наследственным вариантам синдромов МЭН.

Данные генетических исследований позволили выявить наличие различных вариантов синдромов МЭН-1 и МЭН-2, которые в той или иной степени имитируют эти классические синдромы наличием некоторых основных признаков с различными характерными вариациями. В зарубежной литературе некоторые варианты описаны как МЭН-подобные синдромы, генетические особенности которых были установлены значительно позднее. При генетических исследованиях некоторых «новых» МЭН-синдромов было установлено, что они вызваны мутациями тех же генов, что и классические синдромы. Но в большинстве случаев причинами МЭН-подобных синдромов явились другие гены. В настоящее время наиболее изучены генетические основы наследственных синдромных вариантов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомой гипофиза, которые не вошли в классификацию 2017 г.

К отдельным генетически обусловленным синдромным вариантам, ассоциированным с первичным гиперпаратиреозом, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-2, МЭН-4 и гипертиреоз-опухолью нижней челюсти (HPT-JT), относят семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIN), семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (FHH), семейную гиперкальциемию с гиперкальциурией (ADMH), тяжёлый гиперпаратиреоз новорождённых (NSHPT).

К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-4, Карни-комплексом, синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта, DICER1, относят семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA), пролактиновый вариант МЭН-1 (MEN-1 Burin), общим признаком которых считается отсутствие мутации в гене МЭН-1 [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует сказать, что в отечественной литературе только в последние годы стали появляться немногочисленные публикации с единичными собственными наблюдениями, посвящённые пока малоизвестным в нашей стране редким и МЭН-подобным синдромам. В современных условиях для раннего (доклинического) распознавания наследственных форм синдрома МЭН важнейшим методом в комплексной диагностике является молекулярно-генетическое тестирование с применением ДНК-анализа мутаций соответствующих генов у пациента и его ближайших родственников. При отсутствии реальных возможностей для генетической диагностики семейных форм следует максимально использовать метод клинико-генеалогического анализа случаев заболевания в семье и клинико-лабораторное обследование ближайших родственников. Только эти методы дают возможность предположить и своевременно диагностировать наследственные формы синдромов и заболеваний.

Следует отметить, что в диагностике нейроэндокринных опухолей в настоящее время особое значение придаётся морфологическим методам исследования. Методами молекулярной морфологии, в первую очередь методами иммунофенотипирования, возможно точное

определение не только онконологической единицы, но нередко и её функциональной активности. Правильно оформленное заключение патолога с указанием гистотипа опухоли, клеточного фенотипа, пролиферативной активности и TNM-стадирования, позволяет стандартизировать подходы к лечению, проводить мониторинг остаточной опухоли и прогнозировать течение заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC press; 2017.
2. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. New York: Springer; 2000.
3. Bosman F, Conneiro F, Hruban R, Theise N. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC press; 2010.
4. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование. *Хирургия*. 2012; (6): 4-8.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(3): 300-313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447
6. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт. В: Калинин А.П., Стяжкин С.Н. (ред.) *Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVIII Российского симпозиума с международным участием*. Ижевск: ИГМА; 2009; 69-71.
7. Гуревич Л.Е., Делекторская В.В. Перспективы пересмотра гистологических классификаций нейроэндокринных опухолей. *Современная онкология*. 2014; (3): 86-90.
8. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. *Множественные эндокринные неоплазии*. Новосибирск: Наука; 2012.

9. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. *Нейроэндокринные опухоли*. Новосибирск: Наука; 2016.
10. Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1518-1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494
11. Agarwal SK. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Horm Res*. 2013; 41: 1-15. doi: 10.1159/000345666

REFERENCES

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC press; 2017.
2. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. New York: Springer; 2000.
3. Bosman F, Conneiro F, Hruban R, Theise N. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC press; 2010.
4. Kubyshevskiy VA, Kochatkov AV, Konstantinova MM, Kriger AG. The terminology, classifications and staging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Khirurgiya*. 2012; (6): 4-8. (In Russ.)
5. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(3): 300-313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447
6. Gurevich LE, Kazanceva IA, Korsakova NA. Problems and achievements in modern morphological diagnosis of neuroendocrine tumors: own experience. In: Khalinin AP, Styazhkhina SN. (eds.). *Sovremennye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii. Materialy XVIII Rossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*. Izhevsk: IGMA; 2009; 69-71. (In Russ.)
7. Gurevich LE, Delektorskaya VV. Prospects for the revision of histological classifications of neuroendocrine tumors. *Sovremennaya onkologiya*. 2014; (3): 86-90. (In Russ.)
8. Pinskiy SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV. *Multiple endocrine neoplasia*. Novosibirsk: Nauka; 2012. (In Russ.)
9. Pinskiy SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV, Batoroev YK. *Neuroendocrine tumors*. Novosibirsk: Nauka; 2016. (In Russ.)
10. Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1518-1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494
11. Agarwal SK. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Horm Res*. 2013; 41: 1-15. doi: 10.1159/000345666

Сведения об авторах

Пинский Семен Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2507-0641>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Дворниченко Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-5449>

Батороев Юрий Климентьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5902-0274>

Воробьев Владимир Анатольевич – ассистент кафедры общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Information about the authors

Semen B. Pinskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-2507-0641>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Victoria V. Dvornichenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Oncology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-5449>

Yuri K. Batoroev – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Pathology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5902-0274>

Vladimir A. Vorobev – Assistant of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Статья получена: 29.11.2018. Статья принята: 04.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 29.11.2018. Accepted: 04.03.2019. Published: 26.04.2019.

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Катамнестическое наблюдение ребёнка с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью

Павлова Т.Б.^{1,2}, Шинкарёва В.М.²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ²ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Павлова Татьяна Борисовна, e-mail: tabopav@rambler.ru

Резюме

Развитие иммунологии, произошедшее в последние десятилетия в мире, позволило кардинально улучшить выживаемость детей с первичными иммунодефицитами. В ситуации, когда у большинства детей в результате терапии достигается полная продолжительная ремиссия, граничащая с выздоровлением от иммунодефицитного заболевания, возникает всё больше вопросов о том, как наблюдать за состоянием здоровья этих детей после окончания специального лечения. В статье приведено собственное наблюдение за больным с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, иллюстрирующее трудности диагностики этого заболевания. Особенность данного клинического случая определялась поздней манифестацией инфекционного синдрома и динамики иммунологических показателей. Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность относится к редким заболеваниям, поэтому осведомлённость врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая. Ранняя диагностика до того, как у ребёнка возникнет вероятность инфекции, чрезвычайно важна. Своевременная терапия приводит к успеху в большинстве случаев. Так, в нашем примере трансплантация костного мозга от неродственного донора привела к полному выздоровлению ребёнка от смертельной болезни. В статье приводится пример медикаментозной коррекции после пересадки костного мозга, проведения вакцинации и динамического наблюдения пациента в Областной детской поликлинике города Иркутска.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети

Для цитирования: Павлова Т.Б., Шинкарёва В.М. Катамнестическое наблюдение ребёнка с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 78-81. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Follow-up Study of a Child with Severe Combined Immune Deficiency

Pavlova T.B.^{1,2}, Shinkareva V.M.²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ²Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (bul. Gagarina 4, Irkutsk 664022, Russian Federation)

Corresponding author: Tatiana B. Pavlova, e-mail: tabopav@rambler.ru

Abstract

We present the results of 7-year follow-up of a patient with primary immunodeficiency, such as severe combined immune deficiency, X-linked variant. The child has been ill from 11 month of age. He was taken to the Regional Infectious Disease Hospital in Irkutsk by sanitary aviation in extremely serious condition, which threatened his life. At 1 year 2 months he was transferred to Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital due to deterioration of the general condition, prolonged fever, expressed by hypoxemia. At 1 year 3 months he was diagnosed with primary immunodeficiency, X-linked severe combined immune deficiency, persistent CMV infection in the department of clinical immunology of the Republican Children's Clinical Hospital in Moscow. The diagnosis was confirmed by molecular genetic method (mutation c.664C>T was detected in exon 5 of the IL2RG gene in the hemizygotic state). At 1 year 9 months, haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells from the father was performed. According to the chimerism, immune transplant rejection was observed after 1.5 months. At 2 years 11 months, the boy successfully underwent allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor in the Children's Oncology and Hematology Hospital of the University Hospital Freiburg (Germany). The child is being regularly observed in Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. He suffers from respiratory infections 4–5 times a year in a mild form. He corresponds to peers in physical and psychomotor development.

Key words: primary immunodeficiency, severe combined immunodeficiency disease, hematopoietic stem cell transplantation, children

For citation: Pavlova T.B., Shinkareva V.M. Follow-up Study of a Child with Severe Combined Immune Deficiency. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 78-81. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – это редкий фатальный синдром, обусловленный различными генетическими факторами [1]. Включает в себя отсутствие функций Т- и В-лимфоцитов (а во многих случаях также отсутствие функции естественных киллеров или NK-лимфоцитов). ТКИН считается самым тяжёлым из всех первичных иммунодефицитов [2, 3].

Общая частота ТКИН составляет 1:50 000 новорождённых. Преобладают мальчики. Патогенез заболевания составляет дефицит ключевых факторов, необходимых для созревания Т-лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа примерно 15 форм ТКИН. Несмотря на их различие в конкретных дефектах, приводящих к иммунной недостаточности, некоторых данных лабораторных исследований и типах наследования, для всех них характерны тяжёлые нарушения функций Т- и В-лимфоцитов [2, 3]. Раннее выявление заболевания до того, как у ребёнка возникнет вероятность инфекции, чрезвычайно важно, так как своевременная трансплантация костного мозга приводит к успеху в большинстве случаев [4, 5].

Приводим результаты собственного клинического 7-летнего наблюдения за больным с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, X-сцепленный вариант (мутация в гене IL2RG экзон 5 с.664 C>T). Ребёнок наблюдается в ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ИГОДКБ) с возраста 1 год 2 месяца. Впервые поступил в ГБУЗ ИГОДКБ 14.02.2011 г. с жалобами на сухой кашель, одышку, слабость, снижение аппетита.

Мальчик от 1-й беременности. Роды в срок, вес 3730 г, оценка по Апгар 7–8 баллов. К груди приложен на 1-е сутки, вскармливание грудное до 1 года, прикорм по возрасту. БЦЖ в роддоме, вакцинация до 1 года по календарю. Физическое и нервно-психическое развитие по возрасту. Аллергическая реакция на мед, манную кашу. В 8 месяцев – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (повышение температуры до 38 °С, серозное отделяемое из носа). Наследственность – у бабушки ребёнка по линии матери в 1986 г. умер мальчик, выставлен диагноз «первичное иммунодефицитное состояние неуточнённое».

Болен с 11-месячного возраста, в течении недели – фебрильная температура, сухой кашель. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию в центральной районной больнице, состояние ребёнка с выраженной отрицательной динамикой – присоединились явления дыхательной недостаточности (ДН) I степени. Санитарной авиацией доставлен в Областную инфекционную больницу г. Иркутска в крайне тяжёлом состоянии. В клинике – одышка, цианоз, сухой кашель, гипертермический синдром, тахикардия, в лёгких – ослабленное дыхание, гепатоспленомегалия. В течение 26 суток находился в отделении интенсивной терапии, 14 суток на искусственной вентиляции лёгких. Обследование выявило в общем анализе крови умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до 11 тысяч, положительные иммуноглобулины G (IgG) к вирусам герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу (ЦМВ), методом полимеразной цепной реакции обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) к ЦМВ, в иммунограмме – умеренное снижение показателей клеточного

звена. При ультразвуковом сканировании брюшной полости (УЗС) наблюдалась выраженная гепатоспленомегалия, на компьютерной томографии органов грудной клетки – картина интерстициального фиброза с обеих сторон, медиастинальная лимфаденопатия. Ребёнку выставлен диагноз: генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких – интерстициальная пневмония, печени – ЦМВ-гепатит. Проводилась симптоматическая, противовирусная, антибактериальная терапия, внутривенное введение иммуноглобулина в течение 5 дней. После выписки сохранялась одышка при умеренной физической нагрузке.

В 1 год 2 месяца госпитализирован в ГБУЗ ИГОДКБ в связи с ухудшением общего состояния, длительной лихорадкой. При поступлении состояние мальчика очень тяжёлое. Тяжесть обусловлена гипоксемией, ДН II степени. Вес – 10,800, рост – 83 см. Кожа бледно-цианотичная, цианоз слизистых, носогубного треугольника, акроцианоз. Одышка смешанного генеза, частота дыхания – до 80 в минуту, перкуторно – коробочный звук. В лёгких дыхание равномерно ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные, тахикардия, ЧСС – 150/мин, SpO₂ – 77 %. Живот мягкий, безболезненный, печень – 3 см, селезёнка – 4 см.

При обследовании в общем анализе крови лейкоцитоз до 16 тысяч, нейтропения до 8 %, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз 19 %, снижение уровня гемоглобина до 92 г/л. Проведена диагностическая пункция костного мозга, все показатели определялись на нижней границе возрастной нормы. Хлориды пота дважды 43 мэкв/л и 22 мэкв/л.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки сохранялась картина выраженного интерстициального пневмосклероза с обеих сторон, медиастинальная лимфаденопатия. Со стороны органов средостения изменений не выявлено. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости – гепатоспленомегалия.

По результатам иммунологического обследования (табл. 1) выявлено резкое снижение уровня IgG до 66 мг/дл при норме 453–916 мг/дл, умеренное снижение относительного количества CD4+CD8 до 19,2 % при норме 33,2–41,7 %.

По данным иммуноферментного анализа (ИФА) на вирусы обнаружены положительные IgG к цитомегаловирусу. Методом полимеразной цепной реакции ДНК к ЦМВ в сыворотке крови также обнаружена.

На основании анамнеза, клинической картины, учитывая отсутствие положительной динамики, несмотря на массивную антибактериальную и противовирусную терапию, а также данных дополнительного обследования и выраженного снижения уровня IgG в иммунограмме, установлен предварительный диагноз: первичное иммунодефицитное состояние. Вероятно, тяжёлая комбинированная иммунологическая недостаточность X-сцепленная. Осложнения: генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжёлая, ДН II степени, цитомегаловирусный гепатит. Сопутствующий диагноз: анемия, железодефицитная, лёгкой степени, смешанного генеза.

В 1 год 3 месяца (16.03.2011 г.) для дальнейшего обследования и лечения ребёнок поступил в отделение клинической иммунологии Республиканской детской клинической больницы г. Москвы (РДКБ), где, учитывая анамнез и данные клиничко-лабораторных методов исследования, выставлен диагноз: первичный иммунодефицит, X-сцепленный тяжёлый комбинированный иммунодефицит, персистирующая ЦМВ-инфекция, остаточные явления ЦМВ-увеита. Поражение лёгких сочетанной этиологии в стадии реконвалесценции. Диагноз подтверждён молекулярно-генетическим методом (выявлена мутация с.664C>T (p.222 Arg>Cys) в экзоне 5 гена IL2RG в гемизиготном состоянии). Назначена комплексная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия. Проведено HLA-типирование по I и II классу антигенов гистосовместимости (HLA). Родственного идентичного донора у ребёнка нет. HLA-идентичной пу-повинной крови (Банк стволовых клеток г. Москва и г. Самара) и неродственного HLA-идентичного донора в Международном банке не найдено.

В возрасте 1 год 9 месяцев (29.09.2011 г.) проведена гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от отца в отделении трансплантации костного мозга РБКБ. Через 1,5 месяца по данным химеризма в динамике констатировано иммунное отторжение трансплантата.

В возрасте 2 лет 11 месяцев (15.11.2012 г.) мальчику успешно проведена аллогенная трансплантация костного мозга от неродственного донора в госпитале детской

онкологии и гематологии Университетской клиники Фрайбурга (Германия). После операции ребёнок 6 месяцев получал противогрибковые препараты, в течение 1 года противовирусные препараты.

Ребёнок регулярно наблюдается в ГБУЗ ИГОДКБ.

Через 7 месяцев после трансплантации костного мозга начата вакцинация по индивидуальному графику. В возрасте 3,5 лет привит шестивалентной и пневмококковой вакцинами. В 6 лет вакцинирован БЦЖ, а также коревой и паротитной вакцинами, вакциной против краснухи, продолжена ревакцинация от полиомиелита.

Болеет респираторными инфекциями 4–5 раз в год в лёгкой форме, проводится антибактериальная терапия 1 раз в год. Потребности во внутривенном введении иммуноглобулинов нет. В физическом и психомоторном развитии соответствует сверстникам. Наблюдается у ЛОР-врача по поводу хронического компенсированного тонзиллита.

Динамика иммунологических показателей положительная (табл. 1): общее количество Т-лимфоцитов соответствует возрастной норме, также, как и CD4+CD8- и NK-клетки, уровни иммуноглобулинов. Таким образом, повторная успешная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора позволила полностью заменить дефектную иммунную систему пациента и восстановить нормальные функции Т-лимфоцитов.

ПЦР крови на цитомегаловирус отрицательный с 2014 г. По данным МСКТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости от сентября 2017 г. – патологии не выявлено.

Таблица 1

Иммунограмма пациента в динамике по годам до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 1

Results of immunological examination of the patient by years before and after hematopoietic stem cell transplantation

Показатели	Результаты (дата/возраст)			
	17.02.2011 г. (1 г. 2 мес.)	08.2013 г. (3 г. 8 мес.)	08.2015 г. (5 лет 8 мес.)	09.2017 г. (7 лет 9 мес.)
Т-лимфоциты зрелые CD3+, %	50,3	90,5	88,5	81,0
Т-хелперы CD4+CD8-, %	19,2	28,9	33,9	40,1
Т-супрессоры/киллеры CD8+CD4-, %	30,6	29,1	19,2	26,1
Т- лимфоциты общие CD2+CD19-, %	69,4	64,1	61,9	69,1
В-лимфоциты CD19+CD2-, %	24,0	3,4	16,3	22,5
NK-клетки CD56+CD3-, %	18,6	5,4	4,2	8,6
Активирован. Т- лимфоциты HLADR+CD3+, %	11,5	8,6	18,6	21,1
Активирован. лимфоциты HLADR+CD3-, %	27,9	0,8	1,9	1,3
ИРИ	0,01	0,11	0,19	1,0
ЦИК	0,16	0,5	0,2	0,2
IgA, мг/дл	23,0	31,0	35,0	67
IgM, мг/дл	46,0	88,6	84,6	120,1
IgG, мг/дл	66,0	1223,0	1087,0	1230,2
Пик хемилюминесценции спонтанный, mV	3,9	2,7	3,4	4,6
Пик хемилюминесценции индуцированный, mV	63,2	54,4	48,4	45,9
Индекс стимуляции	16,2	20,1	33,1	33,2
Фагоцитоз, %	46	46,0	50,0	60,1
Фагоцитарный индекс	3,22	5,3	6,1	6,9
Фагоцитарное число	7	6,7	8,1	6,4

Сложность данного клинического случая определялась поздней манифестацией первичного иммунодефицита – в 11 месяцев в виде прогрессирующего поражения респираторного тракта, генерализованной цитомегаловирусной инфекции и поздними изменениями в иммунологических показателях – в 13 месяцев в виде гипогаммаглобулинемии, отсутствием характерного для данной нозологии БЦЖита.

Оценка уровня иммуноглобулинов в первые месяцы нередко мало информативна в постановке диагноза ТКИН, учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни и персистенцию материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно [1, 2]. Тем не менее все пациенты с крайне тяжёлыми инфекциями вирусной, бактериальной и оппортунистической природы должны быть неоднократно обследованы на предмет первичного иммунодефицита (ПИД). При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжёлых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. В нашем клиническом случае у бабушки по линии матери у младенца был диагностирован ПИД, что позволило предположить данный диагноз у наблюдаемого ребёнка.

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Единственным патогенетическим методом лечения является ранняя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, что обеспечивает выживание более 90 % пациентов независимо от формы иммунодефицита. Без проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток летальность в первые 2 года жизни составляет 98 % [5]. Проспективное наблюдение даже за отдельными пациентами с редкими формами ПИД является актуальным. Это позволяет накопить клинический материал для проведения анализа особенностей и возможных вариантов клинического течения заболевания, осложнений в меняющихся условиях, проводить оценку эффективности лечения и качества жизни.

Информация об авторах

Павлова Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Шинкарёва Вера Михайловна – врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Information about the authors

Tatiana B. Pavlova – Cand. Sc. (Med.), Doctor Allergist-Immunologist, Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Vera M. Shinkareva – Doctor Allergist-Immunologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1356(1): 90-106. doi: 10.1111/nyas.12849
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
4. Lee AY, Frith K, Schneider L, Ziegler JB. Haematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: Long-term health outcomes and patient perspectives. *J Pediatr Child Health*. 2017; 53(8): 766-770. doi: 10.1111/jpc.13560
5. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, Dvorac CC. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2): 628-633.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049

REFERENCES

1. Khaitov RM, Ilyina NI. (eds.) *Allergy and Immunology: national guide*. Moskva: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
2. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1356(1): 90-106. doi: 10.1111/nyas.12849
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
4. Lee AY, Frith K, Schneider L, Ziegler JB. Haematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: Long-term health outcomes and patient perspectives. *J Pediatr Child Health*. 2017; 53(8): 766-770. doi: 10.1111/jpc.13560
5. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, Dvorac CC. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2): 628-633.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049

Статья получена: 25.09.2018. Статья принята: 07.03.2019. Статья опубликована: 24.04.2019.
Received: 25.09.2018. Accepted: 07.03.2019. Published: 24.04.2019.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии. Часть II. Биохимическая.

Беккер Р.А.¹, Быков Ю.В.²

¹ Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль); ² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: rbekker1@gmail.com

Резюме

Литий – первый и самый лёгкий в ряду щелочных металлов, к которому принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы – натрий и калий, а также микроэлементы рубидий и цезий. Несмотря на свою формальную принадлежность к группе щелочных металлов, литий, как и многие другие химические элементы «атипичного» второго периода таблицы Менделеева (например, бор), по ряду своих химических свойств больше похож не на своих собратьев по группе, а на своего «диагонального брата» – на магний. Как мы покажем в данной статье, диагональное сходство лития с магнием имеет большое значение для понимания механизмов его внутриклеточного биохимического действия. В то же время внутригрупповое химическое сходство лития с натрием и калием имеет большее значение для понимания механизмов его всасывания, распределения в организме и выведения. Несмотря на 70 лет, прошедшие со дня переоткрытия Джоном Кейдом антиманиакального эффекта лития, механизмы его терапевтического действия до сих пор остаются не до конца понятными. Известно, что в механизмах действия лития играет роль его влияние на целый ряд важных внутриклеточных ферментов, таких, как инозитол-монофосфатаза, гормон-чувствительная аденилатциклаза, фосфоаденозин-фосфатаза, протеинкиназа C и другие, и на целый ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, таких, как ретиноидный, каннабиноидный, моноаминергические и другие. В конечном итоге оказывается, что механизм терапевтического действия лития чрезвычайно сложный, многокомпонентный, уникальный и неповторимый. Отдельные аспекты механизма его действия могут совпадать с механизмами действия других нормотимиков, или же с механизмами действия экспериментальных так называемых «литий-миметиков», таких, как эбселен. Однако во всей полноте воспроизвести биохимическое действие лития на организм ни одним другим «литий-миметиком» пока не удалось.

Ключевые слова: литий, литий-миметик, инозитол-монофосфатаза, внутриклеточные сигнальные каскады, триптофан-декарбоксилаза, протеинкиназа C, Р-гликопротеин

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии. Часть II. Биохимическая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 82-102. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology. Part II. Biochemical Mechanisms of Its Action.

Bekker R.A.¹, Bykov Yu.V.²

¹ Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel); ² Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: rbekker1@gmail.com

Abstract

Lithium is the first and the lightest in the series of alkali metals, to which, in addition to lithium, two very biologically important elements – sodium and potassium, as well as trace elements rubidium and cesium, belong. Despite its formal affiliation to the group of alkali metals, lithium, like many other chemical elements of the «atypical» second period of the periodic table (for example, boron), is more similar in its chemical properties not to its counterparts in the group, but to its «diagonal brother» – magnesium. As we will show in this article, the diagonal chemical similarity between lithium and magnesium is of great importance for understanding the mechanisms of its intracellular biochemical action. At the same time, the intragroup chemical similarity of lithium with sodium and potassium is more important for understanding the mechanisms of its absorption, its distribution in the body and its excretion. Despite the 70 years that have passed since John Cade's discovery of the antimanic effect of lithium, the mechanisms of its therapeutic action are still not completely understood. In the end, it turns out that the mechanism of the therapeutic action of lithium is extremely complex, multicomponent, unique and not imitable. Certain aspects of the mechanism of its action may be compatible with the mechanisms of action of other mood stabilizers, or with the mechanisms of action of so-called

«lithium-mimetics», such as ebselen. However, no other drug to date failed to fully reproduce the biochemical effect of lithium on the body.

Key words: lithium, lithium mimetic, inositol monophosphatase, intracellular signaling, tryptophan decarboxylase, protein kinase C, P glycoprotein

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology. Part II. Biochemical Mechanisms of Its Action. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 82-102. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

ВВЕДЕНИЕ (ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ)

Литий – третий химический элемент таблицы Менделеева, а также первый и самый лёгкий из твёрдых при нормальных условиях (то есть, при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении) химических элементов [1, 2]. Он является элементом 2-го периода 1-й группы – группы щелочных металлов, к которой принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы натрия (Na) и калий (K), а также микроэлементы рубидий (Rb) и цезий (Cs), чья важная биологическая, микроэлементная роль, как и микроэлементная роль самого лития, стала понятна учёным лишь сравнительно недавно. Литий имеет атомный порядковый номер 3 и химическое обозначение (символ) Li [1, 2].

Несмотря на свою формальную принадлежность к 1-й группе периодической системы (группе щелочных металлов), по многим своим химическим свойствам литий более похож на идущий за ним по диагонали, второй в ряду щелочноземельных металлов – магний (Mg), а не на идущие за ним в столбце более тяжёлые щелочные металлы 1-й группы – натрий, калий, рубидий и цезий [1, 2]. Среди химических свойств, которые сходны у лития и у магния, можно перечислить, например, такие, как общая реакционная способность, величина стандартного электродного потенциала, ионный радиус гидратированных и не гидратированных ионов, растворимость в воде их гидроксидов и ряда солей, pH образующихся при этом растворов, степень гидратации ионов в растворе и др. [1, 2]. Ещё одним важным сходством химических свойств лития и магния является то, что оба они имеют высокое сродство к азоту (N) и к фосфору (P) [1, 2]. Например, при горении на воздухе и литий, и магний реагируют не только с кислородом, но и с азотом воздуха, образуя с ним нитриды [1, 2].

Большее химическое сходство лития с магнием, чем с более тяжёлыми элементами своей же группы – натрием, калием, рубидием и цезием – вовсе не является чем-то уникальным или удивительным для периодической таблицы [1, 2]. Так называемые диагональные взаимоотношения вообще характерны для многих других элементов второго периода периодической таблицы Менделеева. Из-за этого «частичного выпадения из общих тенденций группы» второй период периодической таблицы нередко называют «атипичным» [1, 2].

Так, например, идущий во втором периоде сразу вслед за литием токсичный четвёртый элемент – бериллий (Be) формально относится ко второй группе (группе щелочноземельных металлов). Но по многим своим химическим свойствам бериллий более похож вовсе не на идущие вслед за ним в столбце более тяжёлые щелочноземельные металлы – магний, кальций (Ca), стронций (Sr), барий (Ba), а на идущий вслед за ним по диагонали элемент 13-й группы (группы бора) – алюминий (Al) [1, 2].

Аналогично, идущий во втором периоде вслед за литием и бериллием пятый элемент – бор (B), имеющий

важное физиологическое значение как микроэлемент, по многим своим химическим свойствам более похож не на идущие вслед за ним в столбце более тяжёлые металлы 13-й группы – алюминий, галлий (Ga), индий (In), таллий (Tl), а на идущий вслед за ним по диагонали элемент 14-й группы (группы углерода) – кремний (Si) [1, 2]. Как указывают многие авторы, любая научная теория, пытающаяся объяснить физиологические, фармакологические и токсические свойства этих химических элементов, идёт ли речь о литии или о боре, обязана принимать во внимание и учитывать не только внутригрупповые сходства и тенденции, но и эти диагональные взаимоотношения [1, 2].

Высокое сродство лития и магния к азоту и к фосфору имеет важное значение для их взаимодействия с белками, нуклеозидами и нуклеотидами клеток [1, 2]. Как мы покажем в дальнейшем, диагональное химическое сходство лития и магния играет большую роль в механизмах терапевтического действия лития [1, 2]. В то же время внутригрупповое химическое сходство лития и натрия, в меньшей степени – химическое сходство лития и калия, имеет большее значение для понимания механизмов всасывания, распределения, проникновения внутрь клеток и выведения лития [1, 2].

Для лучшего понимания механизмов как фармакологического, так и токсического действия лития важно отметить также следующий химический факт. В ряду инертных газов липофильность (растворимость в жирах) возрастает в направлении от гелия (He) к ксенону (Xe). Такие же тенденции наблюдаются и во многих рядах электроотрицательных химических элементов. Так, например, в ряду галогенов липофильность и коэффициент распределения в системе «вода/масло» закономерно возрастает в направлении от хлора (Cl) к бромю (Br) и йоду (I). Пропорционально этому растёт и сила взаимодействия галогена или инертного газа с липидными мембранами клеток, и сила их фармакологического и токсического действия, и уменьшается потребная для оказания фармакологического или токсического действия доза. Например, гелий и неон (Ne) фармакологически нейтральны, ксенон является наркотическим газом при нормальном атмосферном давлении, а криптон (Kr) и аргон (Ar) проявляют наркотические свойства только при повышенных давлениях, причём для проявления наркотического действия аргона необходимое давление значительно выше, чем для аналогичного действия криптона [1, 2]. Аналогично, бромиды токсичнее хлоридов, а йодиды токсичнее бромидов [1, 2].

В то же время в рядах электроположительных элементов – будь то группа щелочных металлов, или группа щелочноземельных металлов, или группа бора – тенденция строго обратная. Литий более липофилен, чем натрий, калий, рубидий и цезий, магний – более липофилен, чем кальций, стронций, барий, а бор – более липофилен, чем алюминий, галлий, индий или таллий, и именно в таком порядке они упорядочены – по убыванию липофильности с возрастанием атомного номера [1, 2]. Как

мы покажем ниже, более высокая липофильность лития по сравнению с натрием, калием, рубидием и цезием не только ещё больше химически сближает литий с магнием, но также играет важную роль в механизмах его фармакологического и токсического действия, предопределяя силу его взаимодействия с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул [1, 2].

В дальнейшем в тексте мы, следуя общепринятым в психиатрической литературе соглашениям, говоря о литии, подразумеваем не металлический литий, как химический элемент, а ионы лития, поскольку во всех биологических системах литий встречается исключительно в ионизированной форме. Там, где имеются в виду те или иные соли лития, или фармакологические препараты лития, это указывается в тексте в явном виде.

ГИПОТЕЗЫ О МЕХАНИЗМАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИТИЯ

В рамках данной статьи мы, безусловно, не сможем осветить все существующие на сегодняшний день гипотезы о механизмах терапевтического действия лития. Этой сложнейшей и интереснейшей теме посвящают целые монографии объёмом в сотни страниц, такие, например, как *Lithium and The Cell: Pharmacology and Biochemistry* под редакцией Николаса Бирча, или *Lithium and Cell Physiology* под редакцией Рикардо Баха и Винсента Галицио. Однако мы постараемся описать основные, наиболее доказанные из них.

Точные биохимические механизмы как профилактического нормотимического, так и «острого» (купирующего) антиманиакального, а также острого антидепрессивного, антисуицидального, антиагрессивного, антиимпульсивного, антипсихотического и других наблюдаемых в клинической практике терапевтических эффектов лития до сих пор окончательно не установлены [3].

После приёма внутрь или парентерального введения препаратов лития он широко распределяется в ЦНС, и взаимодействует с целым рядом нейромедиаторных систем, клеточных рецепторов и ионных каналов, систем вторичных мессенджеров и внутриклеточных сигнальных каскадов, включающих в себя ферменты, факторы транскрипции и др. [4].

В отличие от многих других психоактивных веществ, препараты лития в терапевтических дозах обычно не производят никаких явных и немедленных психотропных эффектов, таких, как эйфория или наоборот депрессия, седативный, противотревожный или стимулирующий эффект, ни у здоровых людей, ни у больных с различными психическими заболеваниями [4]. Все терапевтические эффекты лития развиваются медленно, постепенно [4].

Хотя поиски специфического клеточного рецептора для лития продолжают, но высокая концентрация лития, требующаяся для оказания существенного фармакологического эффекта, привела большинство исследователей к мысли о том, что существование подобного рецептора маловероятно. Вероятнее всего, литий оказывает своё терапевтическое действие за счёт конкуренции с другими ионами, прежде всего с ионами натрия и магния (с которыми ионы лития имеют наибольшее химическое сходство), и в гораздо меньшей мере – с ионами калия и кальция (с которыми сходство ионов лития значительно меньше), за их специфические ионные каналы, транспортные механизмы и места связывания с белками клеток [1].

Среди прочих гипотез, была выдвинута идея о том, что для того, чтобы понять, какие из множества механизмов биохимического действия лития на животные и человеческие клетки, или на организм в целом, на самом деле имеют значение для реализации его терапевтического эффекта, а какие – являются всего лишь сопутствующими (в лучшем случае – нейтральными, то есть не влияющими или мало влияющими на конечный терапевтический эффект, а в худшем – обуславливающими побочные эффекты лития), нужно искать «пересечения», то есть общие для лития и для других нормотимиков (НТ), или для лития и антидепрессантов (АД), механизмы действия [5].

Как мы покажем ниже, эта идея действительно оказалась очень плодотворной для «сортировки», упорядочения и улучшения общего понимания механизмов терапевтического действия лития современными исследователями [5].

Влияние лития на обмен ионов натрия

Исторически первой и самой простой научной гипотезой, пытавшейся объяснить механизм терапевтического действия лития при аффективных расстройствах была гипотеза Дж. Кейда о «коррекции экзогенным литием его дефицита или врождённого нарушения его обмена» в организме аффективных больных. Позднее она была отвергнута, так как было показано, что лечебное действие лития при аффективных расстройствах является не физиологическим, а фармакологическим, и что оно реализуется только при его дозах и концентрациях, на много (в десятки и сотни раз) превышающих его естественные физиологические концентрации [6]. Было также показано, что дефицит эндогенного лития или врождённое нарушение его обмена при аффективных расстройствах не является их основной причиной [6].

Интересно отметить, что эта гипотеза Дж. Кейда о «дефиците эндогенного лития» или о «врождённом нарушении его обмена» как первопрочине аффективных расстройств, и о коррекции экзогенным литием этих нарушений, хотя и отвергнута сегодня в качестве основного объяснения лечебного эффекта лития при аффективных расстройствах, тем не менее, как выяснилось сравнительно недавно, всё же не является полностью неправильной. А именно, обнаружилось, что у больных с аффективными расстройствами, действительно, непосредственно перед началом аффективной фазы любого знака или при её начале, закономерно снижаются эндогенные уровни лития и бора в плазме крови и в эритроцитах, а перед выходом в ремиссию или вскоре после выхода происходит их нормализация. Обнаружилось также, что профили связывания лития и бора с белками плазмы крови у больных с аффективными расстройствами и у здоровых лиц значительно различаются, причём особенно велики эти различия в период аффективной фазы. А в состоянии ремиссии или интермиссии аффективного расстройства профили связывания обоих лёгких элементов с белками плазмы больных становятся ближе к таковым у здоровых лиц [7, 8, 9].

Взамен вышеупомянутой гипотезы Дж. Кейда была выдвинута другая, столь же простая гипотеза – о конкуренции ионов лития с ионами натрия, как причине терапевтического эффекта лития и при аффективных расстройствах, и при гипертонической болезни [5, 10].

Согласно этой гипотезе, механизм терапевтического действия лития как при аффективных расстройствах, так и

при гипертонической болезни, заключается в том, что ион лития с лёгкостью входит в нервную клетку или в гладкомышечную клетку сосудистой стенки вместо иона натрия, при помощи АТФ-зависимого «натрий-калиевого насоса» или других входящих натриевых каналов, но далеко не так легко из клетки удаляется по «исходящим» натриевым каналам, как это происходит с ионом натрия [5, 10]. Это, по данной теории, приводит к накоплению лития внутри клетки и к её своеобразному «успокоению», к снижению её биоэлектрической активности [5, 10].

Действительно, показано, что при аффективных расстройствах в обеих фазах – депрессивной и маниакальной – имеет место быть чаще абсолютное или, реже, как минимум относительное (в соотношении к содержанию ионов калия и рубидия) повышение в нейронах внутриклеточного содержания ионов натрия (причём в маниакальной фазе – более выраженное, чем в депрессивной), и одновременный относительный или абсолютный дефицит внутриклеточного содержания калия и рубидия. Более того, было показано, что в состоянии ремиссии или интермиссии – как спонтанной, так и вызванной тем или иным лечением – эти электролитные нарушения в нейронах корректируются [5, 10, 11].

Было также продемонстрировано, что назначение лития при аффективных расстройствах, действительно, приводит к снижению внутриклеточного содержания ионов натрия, и к относительной или абсолютной коррекции внутриклеточных дефицитов калия и рубидия [5, 10, 11].

Однако позднее было показано, что этот эффект конкуренции ионов лития с ионами натрия, и связанный с ним эффект коррекции литием характерных для аффективной фазы внутриклеточных электролитных нарушений (относительный или абсолютный избыток внутриклеточного натрия при относительном или абсолютном дефиците внутриклеточных калия и рубидия), во-первых, не может объяснить все наблюдаемые клинические эффекты лития, а во-вторых, имеет большее значение для объяснения механизмов всасывания, распределения и выведения лития (в частности, для объяснения того, почему уровень лития в крови и скорость его выведения почками сильно зависят от потребления поваренной соли и вообще натрия, почему гипонатриемия приводит к литиевой интоксикации, и почему повышенное потребление натрия, с одной стороны, снижает токсичность лития, а с другой – нередко мешает достичь терапевтической концентрации лития в крови), чем для объяснения механизмов его внутриклеточного лечебного действия [5, 10].

Тем не менее, внутриклеточная конкуренция ионов лития с ионами натрия и коррекция им избыточного внутриклеточного содержания натрия, а также относительных или абсолютных дефицитов калия и рубидия при аффективных расстройствах, по-видимому, остаётся одним из важных объяснений (но, как принято считать сегодня, далеко не единственным и даже не главным) и для объяснения механизмов его лечебного действия [5, 10].

Интересно отметить, что современные генетические и биохимические исследования показывают, что и при аффективных расстройствах, и при гипертонической болезни, и при хронической сердечной недостаточности часто наблюдаются определённые генетические полиморфизмы как в гене АТФ-зависимого натрий-калиевого

насоса, так и в гене относительно недавно открытого так называемого «натрий-литиевого контртранспортера» (белка, способного производить АТФ-зависимый обмен иона натрия на ион лития, в обоих направлениях, в зависимости от ориентации молекулы белка в мембране клетки и от градиентов концентрации натрия и лития). Эти полиморфизмы приводят к снижению функциональной активности данных белков [12, 13, 14].

Эти генетические изменения, по-видимому, как раз и служат патогенетической основой характерного и для аффективных расстройств, и для сердечно-сосудистых заболеваний феномена повышенного внутриклеточного накопления натрия, и относительного дефицита внутриклеточного содержания «эндогенного» лития, а также внутриклеточного содержания калия и рубидия [12, 13, 14].

Эти генетические изменения также могут объяснять и высокую соль-чувствительность многих больных гипертонической болезнью или хронической сердечной недостаточностью (быстрое повышение артериального давления или усиление отёков при увеличении потребления ими соли), и наличие у калия, лития и рубидия гипотензивной и (особенно в случае лития и рубидия) антидепрессивной активности [12, 13, 14].

Важно также, что многие другие известные НТ – вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин – являются блокаторами вольтаж-зависимых натриевых каналов. Благодаря этому они, так же как и литий, оказывают нормализующее влияние на внутриклеточное содержание натрия, которое повышено при аффективных расстройствах, особенно во время фазы того или иного знака. Пересечение механизмов биохимического действия лития с другими НТ в области влияния на содержание натрия в нейронах и клетках нейроглии указывает на то, что этот механизм может быть важен для общего понимания нами механизмов нормотимического действия лития [5].

Влияние лития на обмен ионов калия и рубидия

Феномен конкуренции ионов лития с ионами калия и рубидия и частичного замещения литием физиологических функций калия в растительных клетках известен давно. У некоторых высоко толерантных к литиевой интоксикации растений, таких, как белая фасоль, в искусственных, экспериментальных условиях до 50 % от общего внутриклеточного содержания калия может быть заменено на литий, причём без развития у растения каких-либо признаков интоксикации. Любопытно, что подобная же замена калия на натрий («засоление» почвы натрием) у этих же растений – не получается, так как быстро приводит к гибели растения, хотя, казалось бы, калий по своему ионному радиусу и другим химическим свойствам более сходен с натрием, чем с литием [1].

У некоторых же других растений даже относительно небольшой избыток лития в почве, по сравнению с «привычной», в их естественных условиях обитания, нормой, сразу же вызывает признаки литиевой интоксикации – хлороз (появление белых пятен на листьях), замедление роста, торможение цветения и созревания плодов, а при более высоких концентрациях – увядание и гибель растения [1].

В то же время биохимическая конкуренция лития с калием и рубидием в клетках животных и человека – явление гораздо более редкое, чем в растительных клетках, или чем имеющая место в животных клетках конкуренция

лития с натрием, описанная нами разделом выше. В частности, литий в экспериментах *in vitro* способен входить в животную клетку или покидать эту клетку по калиевым (а не по натриевым) каналам только при концентрациях, в десятки и сотни раз превышающих обычные терапевтические – то есть при концентрациях, заведомо смертельных для организма [1].

Поэтому принято считать, что конкуренция лития с калием и с рубидием, если она вообще имеет место в животном организме и в организме человека, то играет весьма малую роль в его терапевтическом эффекте [1]. Тем не менее, некоторые аспекты действия лития на животные и человеческие клетки, например, его противовирусное действие, не получается объяснить никак иначе, чем конкуренцией лития именно с калием (а не с натрием и не с магнием, как для большинства других его биохимических влияний) [15].

Любопытно также, что литий и калий, литий и рубидий в некоторых аспектах своего биохимического действия на человеческие и животные клетки являются конкурентными антагонистами, а в некоторых других – синергистами [5, 16, 17]. Так, например, совместное назначение лития и рубидия приводит к взаимному усилению антидепрессивного влияния, а дополнительное назначение калия способно корректировать такие побочные эффекты (ПЭ) лития, как мышечные подёргивания или мышечная слабость, без ослабления терапевтического эффекта лития [5, 16, 17].

В то же время гипокалиемия (дефицит калия) резко усиливает токсичность лития и способна приводить к повышению его концентрации в крови, а избыточное потребление калия, напротив, способно мешать достижению его терапевтической концентрации [5].

Важность коррекции литием пониженного содержания внутриклеточного калия и рубидия для понимания общего механизма его действия при аффективных расстройствах происходит, в частности, из того, что в этой области обнаруживается пересечение его биохимического действия с действием ряда АД (например, венлафаксина) [5].

Кроме того, в экспериментах на животных препараты, которые способствуют открытию исходящих калиевых каналов и уменьшению содержания внутриклеточного калия и рубидия, такие, как кромакалим или миноксидил, уменьшают или снимают антидепрессивный эффект АД. А некоторые неселективные блокаторы исходящих калиевых каналов (хинин), или экспериментальные селективные блокаторы TREK1 калиевых каналов, такие, как дифенил-диселенид, увеличивающие содержание в клетках калия и рубидия, наоборот, усиливают антидепрессивное действие АД и лития, и сами оказывают антидепрессивное действие в тесте Порсолта (тесте вынужденного плавания) [5].

На важную роль нормализации литием содержания внутриклеточного калия и рубидия в общем механизме его антидепрессивного действия указывает также то, что при аффективных расстройствах часто обнаруживаются определённые генетические полиморфизмы белка TREK1 (белка фоновых исходящих калиевых каналов), приводящие к патологической гиперактивности этого белка и к пониженному содержанию в нейронах калия и рубидия [5].

Влияние лития на обмен ионов магния

После того, как стало очевидно, что простейшая гипотеза о конкуренции ионов лития с ионами натрия не

способна объяснить все наблюдаемые биохимические и терапевтические эффекты лития, взамен её была предложена другая гипотеза. Согласно этой гипотезе, химическое сходство и конкуренция лития с натрием имеет большее значение на этапе его всасывания, распределения в организме и попадания в клетки по ионным каналам (в основном натриевым), а также на этапе выведения лития из организма почками. Во внутриклеточном же действии лития, согласно этой теории, большее значение имеет его химическое сходство с магнием, и связанная с этим конкуренция ионов лития с ионами магния за «магниевого сайты» (места связывания ионов магния) на различных белках, в том числе – на белках-ферментах, таких, как гормон-чувствительная аденилатциклаза, G-белки, или гликоген-синтазы киназа 3-бета (GSK3β), или на рецепторных белках, таких, как белок NMDA-рецептора [18, 19]. Связывание лития вместо магния с этими белками, по данной теории, приводит к снижению активности данного белка, например, того или иного фермента, или NMDA-рецептора, соответственно [18, 19].

Однако и эта теория в своём изначальном виде страдает чрезмерным упрощением. В частности, она не может объяснить, каким образом столь грубое вмешательство в метаболизм клетки, как неизбирательная блокада литием магневых сайтов на всех подряд белках (а магний нужен для нормальной работы более чем 300 белков клетки!) оказывается не смертельной для клетки [18, 19].

Эта теория в своём первоначальном виде также не может объяснить, почему бериллий (элемент II группы, группы щелочноземельных металлов, стоящий непосредственно над магнием в столбце, и сразу вслед за литием в II периоде таблицы Менделеева), который именно что неизбирательно и беспощадно замещает магний во всех подряд белках – является очень токсичным, канцерогенным и аллергенным элементом, а литий – наоборот, важным для организма микроэлементом и одновременно – ценным терапевтическим агентом, способствующим, в противоположность бериллию, профилактике рака [18, 19].

Аналогичным образом, эта теория в её первоначальном, упрощённом виде, не может объяснить, почему алюминий, стоящий вслед за магнием в III периоде таблицы Менделеева, и тоже склонный неизбирательно и беспощадно замещать магний в различных белках – нейротоксичен, и называется одной из важных этиологических причин «диализной деменции» и болезни Альцгеймера (БА), а литий – наоборот, нейропротективен, во всяком случае в терапевтических (не токсических) дозах [18, 19].

Для объяснения этих противоречий была предложена модификация первоначальной «магневой теории» действия лития. Согласно этой современной модификации «магневой теории», литий, в отличие от алюминия и бериллия, в терапевтических концентрациях связывается только с низкоаффинными (то есть, имеющими низкое сродство к ионам магния и низкую специфичность по отношению к ним) магневыми сайтами белков, но не с высокоаффинными и высокоспецифичными для магния их сайтами. Кроме того, связывание лития с этими сайтами белков, в противоположность связыванию с ними вышеупомянутых алюминия и бериллия, достаточно «мягкое», кратковременное и обратимое [18, 19].

Эта «модифицированная магневая теория» хорошо объясняет не только вышеуказанные противоречия,

но и то, почему дополнительное назначение магния (который, по исходной версии данной теории, всегда является конкурентом лития) не приводит к снижению его терапевтического эффекта, а, напротив, оказывает синергичное с литием антидепрессивное, седативное, противотревожное, нейропротективное и даже отчасти антиманиакальное действие, одновременно корректируя токсичность лития и некоторые его ПЭ, такие, как мышечная слабость, подёргивания или сердечные аритмии. Действительно, согласно этой новой теории, повышение внутриклеточного содержания магния при помощи его дополнительного введения способствует коррекции ряда нарушенных при аффективных расстройствах биохимических процессов, и одновременно – предотвращению чрезмерной блокады литием магниевых сайтов «где не надо» (а значит, и снижению токсичности лития), но не препятствует блокаде литием низкоаффинных магниевых сайтов «где надо», а значит – и реализации его терапевтического эффекта [18, 19].

Таким образом, согласно новой, модифицированной «магниевого» теории, литий и магний, так же как литий и калий, литий и рубидий, не являются на 100 % конкурентными антагонистами в животной клетке, как это предполагалось ранее, а являются в чём-то антагонистами, а в чём-то, наоборот, синергистами по своему лечебному и биохимическому действию [18, 19].

Эта «модифицированная магниевая теория» действия лития ныне входит интегральной частью в наше общее понимание механизмов его лечебного действия при аффективных расстройствах [18, 19].

Влияние лития на обмен ионов кальция

Показано, что одним из систематически выявляемых электролитных нарушений при аффективных расстройствах обоёго знака, наряду с уже упоминавшимся нами ранее относительным или абсолютным избытком внутриклеточного содержания натрия и относительным либо абсолютным дефицитом внутриклеточного содержания калия и рубидия, является также чрезмерное накопление внутриклеточного кальция и/или усиление входящего тока ионов кальция в клетку. Это приводит к развитию кальций-опосредованной эксайтотоксичности (чрезмерного возбуждения нервной клетки), окислительного стресса, и в конечном итоге может привести к апоптозу нервной клетки [20].

Известно также, что в этиологии и патогенезе аффективных расстройств важную роль играет наличие определённых генетических полиморфизмов дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов (кальциевых каналов L-типа), например, белка CACNA1C [21].

Предполагается, что этот кальций-опосредованный апоптотический механизм, наряду с другими проапоптотическими воздействиями, такими, как неблагоприятное действие повышенного уровня кортизола, воспалительных цитокинов, NMDA-опосредованной эксайтотоксичности и другие, лежит в основе часто наблюдаемой при длительном, затяжном течении аффективных расстройств частичной атрофии гиппокампа и лимбика [5].

В то же время показано, что лечение солями лития способствует нормализации (снижению) повышенного содержания внутриклеточного кальция при аффективных расстройствах, и, как следствие, уменьшению или предотвращению кальций-опосредованной экс-

айтотоксичности, уменьшению окислительного стресса и предотвращению апоптотической гибели нервных клеток [18, 19].

Первоначально предполагалось, что этот эффект лития на внутриклеточное содержание кальция может реализовываться непосредственно, через блокаду им кальциевых каналов клетки, или через его входение в клетку по ним вместо кальция. Однако позже было показано, что это не так: литий способен входить в клетку или покидать клетку по кальциевым (а не по натриевым, как обычно) каналам только при концентрациях лития, в десятки и сотни раз превышающих терапевтические. То есть, при концентрациях, заведомо смертельных для организма [1].

Сегодня принято считать, что нормализующее влияние лития на внутриклеточное содержание кальция при аффективных расстройствах реализуется не непосредственно через его влияние на кальциевые каналы клеток, а при помощи целого ряда косвенных механизмов, таких, как влияние на активность инозитол-монофосфатазы (ИМФ-азы) и на обмен фосфатидилинозитола, влияние на обмен эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), на NMDA-опосредованный входящий ток ионов кальция, на эндоканнабиноидную и опиоидную системы и др. [1].

Интересно, что во влиянии на внутриклеточный обмен кальция, как и в случае с влиянием лития на внутриклеточное содержание ионов натрия, очевидно пересечение механизмов терапевтического действия лития с механизмами действия целого ряда других НТ. Некоторые из известных НТ, такие, как верапамил, нимодипин, являются непосредственно блокаторами кальциевых каналов. Некоторые же другие, такие, как вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин, оказывают нормализующее (понижающее) влияние на внутриклеточное содержание кальция при помощи косвенных механизмов, так же, как и литий [3, 5].

Из факта пересечения механизмов биохимического действия лития со многими другими НТ в области влияния на внутриклеточный обмен кальция ряд специалистов выводят заключение, что это, возможно, очень важно для объяснения общего механизма нормотимического действия лития в целом [3, 5].

Влияние лития на окислительный метаболизм в митохондриях

Исследования показывают, что как маниакальные состояния различного генеза, так и депрессивные состояния различного генеза сопровождаются повышенным уровнем окислительного и нитрозативного стресса, повышенным образованием свободных радикалов (активных форм кислорода) и митохондриальной дисфункцией, а также истощением внутриклеточных и митохондриальных запасов глутатиона и других эндогенных антиоксидантов [18, 19].

В свою очередь, окислительный и нитрозативный стресс, свободнорадикальное повреждение клеток, митохондриальная дисфункция и истощение внутриклеточных запасов антиоксидантов, таких, как глутатион, могут привести к гибели клетки (точнее, к запуску ею процесса апоптоза – программируемой клеточной смерти). Ионы лития способствуют снижению уровня окислительного и нитрозативного стресса, уменьшению свободнорадикального повреждения клеток и степени митохондриальной дисфункции, и тем самым предотвращению апоптоза

нервных клеток, за счёт своей способности повышать экспрессию I и II комплексов митохондриальной цепи электронного транспорта и восстанавливать или повышать содержание в клетках эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион [18, 19].

В способности уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс обнаруживается сходство лития с целым рядом других НТ и АД, так что, вероятно, это очень важно в общем механизме его терапевтического действия [3, 5].

Влияние лития на внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала

Литий усиливает внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала. В частности, он усиливает тормозящее влияние ретиноевой кислоты и других ретиноидов на рост и размножение незрелых стволовых клеток, и её влияние на индукцию дифференцировки и созревания клеток [22]. Этот эффект проявляется, в частности, в том, что литий способен помочь преодолеть резистентность лейкозных клеток при остром промиелоцитарном лейкозе к дифференцирующему и останавливающему опухолевый рост воздействию ATRA (полностью транс-ретиноевой кислоты), или в ускорении под его влиянием созревания нейронов из стволовых NT2 клеток в культуре [22, 23].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются нарушением внутриклеточной передачи ретиноидного сигнала, что вызывает не только угнетение нейрогенеза, но и такие, например, симптомы, как сухость слизистых оболочек глаз, сухость во рту [24].

Поэтому возможно, что влияние лития на обмен ретиноидов и на внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала имеет отношение как к его нейротрофическим, нейропластическим и нейропротективным свойствам, так и к его антидепрессивному действию [23].

Влияние лития на моноаминергическую нейротрансдукцию

Литий уменьшает выделение нейронами норадреналина и дофамина и усиливает их внутриклеточное дезаминирование (разрушение), одновременно увеличивая биосинтез серотонина в ЦНС. Одним из механизмов влияния лития на обмен серотонина является то, что он служит факультативным кофактором триптофан-декарбоксилазы, ключевого фермента в биосинтезе серотонина, ограничивающего скорость его синтеза. То есть, литий не является необходимым для работы этого фермента (не является облигатным кофактором), но его присутствие приводит к значительному повышению активности этого фермента [4]. Это проявляется не только в увеличении биосинтеза серотонина, но и в уменьшении содержания свободного L-триптофана в ткани мозга и в ликворе под влиянием лития, вероятно, вследствие усиления его захвата и утилизации нейронами [4].

Другие вероятные механизмы воздействия лития на обмен моноаминов сводятся к изменению под его влиянием экспрессии генов ряда моноаминергических рецепторов (прежде всего – ауторегуляторных серотониновых 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B/D}), а также генов ферментов биосинтеза моноаминов, и наступающей при воздействии лития интернализации и десенситизации (даунрегуляции) α₂- и β-адренорецепторов, которые гиперэкспрессируются при аффективных расстройствах [4, 25].

Литий также увеличивает высвобождение серотонина нейронами определённых областей мозга [26]. Иссле-

дования *in vitro*, проведённые на серотонинергических нейронах ядер шва из мозга крыс, показали, что, когда эти нейроны подвергаются воздействию лития, то выделение серотонина в процессе деполяризации клетки усиливается, по сравнению с выделением серотонина из нейронов, не подвергавшихся воздействию лития, при той же абсолютной величине электрической деполяризации клетки [27].

Влияние лития на связь GPCR-рецепторов с G-белками

В период психоза, маниакального или гипоманиакального состояния наблюдается резкое патологическое усиление моноаминергической (прежде всего дофаминергической и норадренергической) нейротрансдукции. Это приводит к вторичной гомеостатической даунрегуляции (ослаблению) дофаминергической и норадренергической нейротрансдукции, так как организм стремится восстановить гомеостатическое равновесие. Эта гомеостатическая даунрегуляция (ослабление) дофаминергической и норадренергической нейротрансдукции может происходить разными путями и на разных уровнях. Обычно она происходит на нескольких уровнях одновременно – например, путём снижения чувствительности дофаминергических и норадренергических рецепторов, и/или путём ослабления внутриклеточной передачи дофаминергических и норадренергических сигналов, и/или путём снижения биосинтеза дофамина и норадреналина, и/или путём усиления их обратного захвата и катаболизма. Это, в свою очередь, приводит к развитию характерной пост-маниакальной депрессии («инверсии знака фазы из маниакальной или гипоманиакальной в депрессивную») или пост-психотической депрессии [19].

Важно, что постсинаптическое действие дофамина и норадреналина реализуется с помощью метаболитных G-белок-связанных рецепторов (GPCR) различных подтипов, связанных с ними G-белков различных подтипов, затем гормон-чувствительной аденилатциклазы и систем вторичных посредников, таких, как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Связывание дофамина или норадреналина с соответствующим GPCR-рецептором приводит к запуску каскада внутриклеточных событий, который приводит к активации G-белков, затем гормон-чувствительной аденилатциклазы и систем вторичных посредников, в частности, к изменению внутриклеточной концентрации цАМФ. В конечном итоге всё это приводит к изменению активности нервной клетки и к модуляции нейротрансдукции в цепях, в которых участвует эта нервная клетка. Исследования показали, что на аутопсиях в мозге умерших больных с биполярным аффективным расстройством (БАР) и шизофренией отмечается повышенное связывание G-белок-связанных рецепторов (в том числе дофаминергических и норадренергических рецепторов) с G-белками, а также повышенная активность гормон-чувствительной аденилатциклазы и повышенное содержание цАМФ, по сравнению с мозгом умерших людей, не страдавших психическими заболеваниями [19]. Это означает патологически усиленную передачу внутриклеточного сигнала от G-белок-связанных рецепторов, в частности, дофаминергических и норадренергических [19].

Введение лития изменяет функции ряда субъединиц G-белок-связанных рецепторов и самих G-белков, в том числе G-белков, связанных с дофаминергическими и норадренергическими рецепторами, а также функцию

гормон-чувствительной аденилатциклазы. В сумме всё это приводит к снижению и стабилизации на новом, пониженном уровне, патологически усиленной внутриклеточной передачи дофаминергических и норадренергических сигналов. Это может быть важной частью механизма нормотимического, антиманиакального и антипсихотического действия лития [19].

Влияние лития на глутаматергическую систему и NMDA рецепторы

Внеклеточное содержание глутамата, аспартата и других возбуждающих аминокислот значительно повышается как при маниакальных и гипоманиакальных, так и при депрессивных состояниях [19]. Это приводит к развитию глутамат- и аспартат-опосредованной эксайтотоксичности, усилению входящего тока ионов кальция в клетки, к развитию окислительного и нитрозативного стресса, к свободнорадикальному повреждению клетки и в конечном итоге к запуску процесса апоптотической гибели клетки. Предполагается, что одним из важных механизмов как острого антиманиакального и антидепрессивного, так и длительного профилактического нормотимического действия лития является его способность модулировать активность глутаматергической системы и уровни внеклеточного глутамата и аспартата [19].

Предполагается, что ионы лития конкурируют с ионами магния за связывание с магниевым сайтом NMDA глутаматергических рецепторов. Это приводит к повышению доступности глутамата для постсинаптической клетки и одновременно к усилению обратного захвата глутамата [19].

Активность NMDA глутаматергической системы модулируется также влиянием других нейромедиаторных систем, на которые воздействует литий, таких, как серотонинергическая, дофаминергическая, норадренергическая, ГАМКергическая, опиоидная. Конечный эффект стабилизирующего воздействия лития на активность NMDA глутаматергической системы уникален именно для лития, и не наблюдается у других одновалентных катионов, таких, как рубидий и цезий [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (ламотриджин угнетает глутаматергическую нейротрансдукцию непосредственно, уменьшая высвобождение глутамата, карбамазепин и вальпроаты – косвенными механизмами). Поэтому, вероятно, антиглутаматергическая активность имеет важное значение в общем механизме действия лития [3, 5].

Влияние лития на ГАМК-рецепторы и ГАМКергическую систему

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важнейшим тормозным нейромедиатором в ЦНС, и играет важную роль в регуляции многих других видов нейротрансдукции, в частности, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, холинергической, глутаматергической, в регуляции процессов сна и бодрствования [19]. Было показано, что у пациентов с маниакальными, гипоманиакальными и депрессивными состояниями разного генеза снижен уровень ГАМК и ослаблена ГАМКергическая нейротрансдукция в ЦНС. Это приводит к развитию эксайтотоксичности, усилению окислительного и нитрозативного стресса, свободнорадикального повреждения и в конечном итоге к усилению процессов апоптотической гибели нервных

клеток. Длительное лечение препаратами лития приводит к повышению содержания ГАМК в ЦНС и к усилению ГАМКергической нейротрансдукции [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (вальпроаты повышают ГАМКергическую нейротрансдукцию непосредственно, угнетая ГАМК-трансаминазу и обратный захват ГАМК, карбамазепин и ламотриджин – косвенными механизмами). Поэтому, вероятно, косвенная ГАМКергическая активность имеет важное значение в общем механизме действия лития [3, 5].

Влияние лития на эндоканнабиноидную систему

Литий обладает также способностью усиливать работу эндоканнабиноидной системы, ослаблять проявления каннабиноидной зависимости и каннабиноидной абстиненции, а также уменьшать вызываемую избытком экзогенных каннабиноидов нейротоксичность (то есть, оказывать нейротропное действие при этом). По-видимому, это происходит вследствие повышения биосинтеза анандамида (одного из основных эндогенных каннабиноидов) и/или вследствие повышения плотности экспрессии каннабиноидных CB₁ рецепторов при длительном лечении литием. Эти эффекты, в свою очередь, могут быть вторичными, компенсаторными по отношению к вмешательству лития в ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, участвующих в реализации эффектов каннабиноидов, таких, как сигнальный каскад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), каскад ERK1/2, или сигнальный каскад гликоген-синтазы киназы 3-бета (GSK3β) [28, 29].

Возможно, что способность лития ослаблять каннабиноидную абстиненцию связана также с повышением под его влиянием активности окситоциновых нейронов, которое приводит ко вторичной активации эндоканнабиноидной системы мозга [30].

Эти эффекты лития на эндоканнабиноидную систему, выявленные первоначально в экспериментах на животных, послужили основанием для того, чтобы попытаться применить лития карбонат у человека для купирования каннабиноидной абстиненции [31]. При этом были получены положительные результаты в отношении уменьшения таких симптомов каннабиноидной абстиненции, как кошмары, нарушения сна, раздражительность, снижение аппетита [31].

Влияние лития на опиоидную систему

Известно, что ионы лития, кроме всего прочего, обладают анальгетическими свойствами. Так, в частности, результаты экспериментов на животных показывают, что литий является одним из перспективных терапевтических агентов для лечения нейропатической боли, мигрени и ряда других хронических болевых синдромов, и что в реализацию его анальгетического эффекта вовлечена, среди прочих, и опиоидная система [32].

Кроме того, литий также может усиливать вызываемую морфином и другими опиоидами анальгезию, в частности, за счёт влияния на обмен фосфоинозитидов. Отмечено также, что после длительного назначения лития крысам иммуногистохимическое окрашивание клеток головного мозга показывает увеличение плотности экспрессии мю-опиоидных рецепторов. Это может быть как одним из механизмов реализации анальгетического действия лития, так и компенсаторным механизмом, вызванным тем, что литий вмешивается в работу мю-опиоидного сигнального каскада [33].

Нейроэндокринные эффекты лития

Литий оказывает многообразные нейроэндокринные эффекты. В частности, он оказывает стимулирующее воздействие на секрецию пролактина. Это может неблагоприятно сказаться на сексуальной функции и обмене веществ, а иногда даже способствует развитию гинекомастии, гипогонадизма или ожирения, особенно при сочетании лития с антипсихотиками – АП. Сам по себе литий, однако, меньше влияет на уровень пролактина, чем большинство АП. Литий также стимулирует базальную активность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», и одновременно – оказывает специфическое нормализующее действие на её патологическую гиперактивность при аффективных расстройствах. Это, вероятно, тоже является одним из механизмов его антидепрессивного действия, тем более что в этой области его действие пересекается с действием АД и с действием ряда других НТ, таких, как вальпроаты, ламотриджин [34].

Литий также стимулирует выделение окситоцина гипофизом и активность окситоцинергических нейронов в других областях мозга. Этому придают важное значение в объяснении антиагрессивного, противотревожного и отчасти антидепрессивного эффекта лития [30]. Он угнетает действие вазопрессина на V_2 рецепторы почек и на V_{1b} рецепторы мозга. Это, с одной стороны, способствует нормализации работы оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» и уменьшению её гиперактивности, а с другой – вызывает полиурию и нефрогенный несахарный диабет [35]. Это также вызывает компенсаторное повышение секреции вазопрессина, как ответ на полиурию и дегидратацию [35].

Литий оказывает угнетающее воздействие на активность щитовидной железы, на секрецию ею тиреоидных гормонов, а также на активность тканевой селен-зависимой 5'-монодейодиназы, и, следовательно, на периферическую конверсию тироксина (T_4) в биологически активную форму – трийодтиронин (T_3). С одной стороны, это используется до сих пор в эндокринологии, для быстрого купирования тиреотоксических кризов (вместе с тиреостатиками, такими, как мерказолил или метилтиоурацил). С другой же стороны, это может вызывать при длительной терапии литием развитие эутиреоидного зоба или гипотиреоза, или служить одной из причин резистентности к литию и к АД на фоне «литиевого гипотиреоза» [34].

Иногда же литий вызывает развитие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или ухудшение течения уже имеющегося АИТ, повышение титров антитиреоидных антител, развитие парадоксального гипертиреоза (вследствие воздействия стимулирующих антител к рецептору тиротропного гормона – ТТГ) [34].

Литий повышает чувствительность как периферических тканей, так и, особенно, ткани мозга к инсулину. В своё время, до появления инъекционного инсулина и современных сахароснижающих средств, этот эффект лития даже использовали для лечения сахарного диабета (СД) [36].

Сегодня литий в качестве средства лечения СДуже не используется. Вместе с тем, показано, что аффективные расстройства обоого знака, а также шизофрения, сопровождаются нарушением инсулин-чувствительности ЦНС (инсулинорезистентностью ткани мозга). Существует даже теория, что аффективные расстройства являются

своеобразным «мозговым СД». В свете этого, нормализующему влиянию лития на инсулин-чувствительность ЦНС придаётся важное значение в общем механизме его терапевтического действия [37, 38].

С другой же стороны, литий, повышая аппетит и способствуя прибавке массы тела и ожирению, может сам вызывать инсулинорезистентность тканей, нарушение толерантности к глюкозе и даже развитие СД 2-го типа [34].

Литий способен нарушать образование активной формы витамина D (1,25-дигидроксид-витамина D) в почках и увеличивать почечную экскрецию кальция и фосфатов. Это может оказывать неблагоприятное влияние на минеральную плотность костей и способствовать развитию остеопороза [35].

Из других неблагоприятных нейроэндокринных эффектов лития особого упоминания заслуживает его способность усиливать секрецию паратгормона (ПТГ), вплоть до развития гиперпаратиреоза, и связанных с этим гиперкальциемии и остеопороза. Способность лития усиливать секрецию ПТГ отчасти связана с его понижающим влиянием на внутриклеточное содержание кальция, отчасти – с нарушением под его влиянием работы кальций-сенсорных белков, с усилением потерь кальция и фосфатов с мочой, с нарушением образования активной формы витамина D в почках, а отчасти – с нарушением под влиянием лития каскада внутриклеточной передачи сигнала ПТГ (этот каскад основан на аденилатциклазном механизме) и компенсаторном усилении секреции ПТГ [34, 35].

Нейропротективное и нейротрофическое действие лития

Литий обладает нейропротективными свойствами, уменьшает или предотвращает апоптоз нервных клеток и клеток нейроглии, тормозит процессы их старения и увеличивает продолжительность жизни клеток [39]. Кроме того, литий способствует повышению выживаемости нервных клеток в неблагоприятных условиях и их устойчивости к стрессу. В частности, литий уменьшает экспрессию про-апоптотических белков и повышает экспрессию анти-апоптотических и нейропротективных белков (белков выживаемости и устойчивости к неблагоприятным воздействиям). Он также повышает экспрессию факторов роста и дифференцировки нервных клеток, таких, как BDNF, NGF [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (вальпроаты, ламотриджин и др.) и АД. Поэтому нейропротективному действию лития и, в частности, повышению им секреции BDNF и NGF придаётся большое значение в общем механизме его действия [3, 5].

Влияние лития на циркадные ритмы и обмен мелатонина

Литий оказывает сильное нормализующее и стабилизирующее действие на циркадные ритмы, на экспрессию генов регуляторных циркадных белков, и, в частности, на суточные биоритмы секреции мелатонина, которые резко нарушены при аффективных расстройствах, особенно во время аффективной фазы [40, 41]. Нередко нарушения сна и циркадных ритмов у аффективных больных сохраняются даже в ремиссии. Более того, сохранение этих нарушений в состоянии ремиссии является прогностически неблагоприятным знаком, предвещающим возможный скорый рецидив аффективной фазы [40, 41].

Лечение солями лития способствует устранению циркадных нарушений и нарушений сна, нормализации паттернов секреции мелатонина как в остром периоде (во время аффективной фазы), так и в межприступном периоде (в ремиссии). Интересно отметить, что нормализующее действие лития на циркадные ритмы, сон и секрецию мелатонина, хотя и не является стопроцентно уникальным в психофармакологии (оно имеется и у ряда других НТ и атипичных АП, а в случае униполярных депрессий – также у ряда АД, таких, как тразодон или агомелатин), но оно уникально в смысле большой величины эффекта (*effect size*) – превышающей таковую у других НТ [40, 41]. То есть, литий может оказаться эффективным нормализатором циркадных ритмов, сна и секреции мелатонина даже в тех случаях, когда другие НТ оказались неэффективны [40, 41].

В свете того, что хронобиологическим нарушениям, нарушениям сна и нарушениям обмена мелатонина ныне отводится одно из центральных мест в патогенезе аффективных расстройств, сильное нормализующее действие лития на циркадные ритмы, на сон и на обмен мелатонина, вероятно, играет важную роль в общем механизме его нормотимического, антидепрессивного и антиманиакального действия [40, 41].

Влияние лития на холинергические системы мозга

Литий оказывает сложное и многообразное влияние на холинергические системы мозга, которое зависит как от концентрации лития в плазме крови и в ликворе, так и от исходного функционального состояния холинергических систем [42, 43].

В частности, относительно низкие дозы лития и/или исходно пониженный уровень функционирования холинергической системы приводят к тому, что конечным эффектом действия лития оказывается усиление холинергической нейротрансмиссии. В частности, этим эффектом, наряду с нейротропным действием лития, можно объяснить улучшение им когнитивного функционирования аффективных больных, а также часть его антиманиакального действия (центральные ингибиторы холинэстеразы, такие, как физостигмин или донепезил, имеют, кроме прокогнитивного, также антиманиакальное действие) [42, 43].

Этим же эффектом может объясняться усиление литием судорожного, каталептогенного и гипотермического эффектов пилокарпина (литий с пилокарпином даже используется как одна из экспериментальных моделей эпилепсии на грызунах), или уменьшение литием когнитивных нарушений, вызываемых атропином, скополамином [42, 43].

В то же время при исходно усиленной холинергической нейротрансмиссии, и/или при высокой концентрации лития в плазме крови, конечным эффектом действия лития оказывается угнетение активности холинергической системы. Этим, в частности, объясняют резкое потенцирование литием когнитивного побочного действия электросудорожной терапии (ЭСТ), а также то, что при высокой концентрации лития в крови он теряет свою «прокогнитивность» и, наоборот, сам вызывает выраженные когнитивные нарушения и нарушения памяти [42, 43].

Существует теория, которая объясняет аффективные нарушения не столько абсолютными нарушениями в моноаминергических системах (серотониновой, нора-

дренергической и дофаминергической), сколько относительным дисбалансом между моноаминергическими системами и холинергической системой [3, 5].

В свете этого, сильное нормализующее действие лития в обычных (не завышенных, не токсических) дозах на активность холинергической системы, вероятно, играет важную роль в механизмах его нормотимического действия [3, 5].

Влияние лития на нитергическую сигнальную систему

Ещё один возможный механизм терапевтического действия лития, предложенный в 2008 г., включает в себя взаимодействие лития с нитергическими сигнальными каскадами (то есть с сигнальными каскадами оксида азота (II) – NO) в мозгу. Эти сигнальные каскады играют важную роль в регуляции процессов нейропластичности и синаптической пластичности, памяти и других. В частности, нитергическая сигнальная система может играть роль в реализации антидепрессивного эффекта лития в тесте Порсолта (тесте вынужденного плавания) в экспериментах на животных [44, 45].

Кроме того, было также показано, что блокада NMDA-рецепторов, например, кетамин, декстрометорфаном или мемантином, усиливает антидепрессивный эффект лития в тесте вынужденного плавания (тесте Порсолта) на животных [46]. Это может свидетельствовать о возможном вовлечении NMDA-опосредованной активации сигнальных каскадов оксида азота (II) в механизмы антидепрессивного действия лития в экспериментальной модели депрессии (модели «выученной беспомощности») на животных [46].

Влияние лития на систему циклического аденозинмонофосфата

Литий модулирует активность системы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), одной из важнейших систем внутриклеточных вторичных посредников. Так, в частности, было показано, что литий повышает базальный (в отсутствие стимуляции клетки) уровень цАМФ, но в то же время угнетает опосредованную стимуляцией G-белок-связанных рецепторов активацию образования цАМФ, и препятствует дальнейшему повышению уровня цАМФ в клетках [47].

Выдвинуто предположение, что это двойственное влияние лития на внутриклеточное содержание и продукцию цАМФ связано с угнетающим влиянием лития на активность G-белок-связанных рецепторов, G-белков и гормон-чувствительной аденилатциклазы, которая, собственно, и опосредует усиление образования цАМФ после стимуляции G-белок-связанных рецепторов [19].

При длительном лечении препаратами лития уровни цАМФ и гормон-чувствительной аденилатциклазы дополнительно изменяются под влиянием факторов транскрипции генов, на которые литий также оказывает воздействие [19].

Влияние лития на инозитоловую систему

Показано, что литий угнетает активность фермента инозитол-монофосфатазы (ИМФ-азы). Этот фермент участвует в преобразовании инозитол-монофосфата (ИМФ) в инозитол, необходимый для дальнейшего синтеза фосфатидилинозитол-дифосфата (ФИДФ). Дальнейший гидролиз ФИДФ приводит к образованию инозитол-трифосфата (ИТФ) – важного внутриклеточного вторичного посредника, участвующего во многих внутриклеточных

сигнальных каскадах [48]. Таким образом, угнетение литием активности ИМФ-азы приводит к снижению содержания в клетке инозитола, ФИДФ и ИТФ, и к угнетению активности ИТФ-зависимых сигнальных каскадов [49].

Поведенческие эффекты лития усиливаются ингибиторами обратного захвата инозитола. Это является одним из доказательств участия ИТФ-опосредованной системы передачи внутриклеточных сигналов в реализации терапевтического эффекта лития [50]. Между тем, избыточная активность ИТФ-зависимых сигнальных каскадов наблюдается при маниакальных и гипоманиакальных состояниях, психозах. Напротив, дефицит инозитола и ИТФ связывают с депрессивными состояниями, когнитивными нарушениями и нарушениями памяти. На данный момент достоверно установлено, что литий угнетает внутриклеточную передачу сигналов от различных рецепторов, использующих в качестве вторичного посредника ИТФ [51].

Кроме того, внутриклеточное содержание мио-инозитола также регулируется высокоаффинным натрий-зависимым транспортом мио-инозитола в клетку (так называемым белком SMIT – *Sodium-dependent Myo-Inositol Transport*). Предполагается, что литий, конкурируя с натрием за связывание с сайтом для ионов натрия белка SMIT, нарушает или снижает функцию этого белка и препятствует активному транспорту мио-инозитола в клетку [19]. Снижение уровня мио-инозитола в клетке приводит к угнетению работы цикла фосфоинозитидов и к снижению активности сигнальных каскадов, зависящих от ИТФ как вторичного посредника [19].

Влияние лития на протеинкиназу C

Литий оказывает сильное угнетающее действие на активность протеинкиназы C, которая повышена при маниакальных состояниях [52]. Вероятно, это действие лития реализуется через связывание с магниевым сайтом данного белка, или косвенно, через влияние на высележащие сигнальные каскады, приводящие к активации протеинкиназы C [52].

Здесь обнаруживается пересечение биохимического действия лития с механизмом действия другого известного НТ – вальпроевой кислоты (хотя угнетение ею активности протеинкиназы имеет другой механизм, чем у лития), а также с антиманиакальным действием тамоксифена [52]. Наличие такого пересечения доказывает, что угнетение литием активности протеинкиназы C играет важную роль в механизмах его антиманиакального действия [5, 52].

Интересно отметить также, что в этой области – в угнетающем действии на протеинкиназу C – биохимическое действие лития пересекается с действием солей золота, таких, как ауранофин (триэтилфосфин золота), хотя золото инактивирует этот белок совсем по-другому, а именно – через связывание с его сульфгидрильными группами, а не с магниевым сайтом [53]. Наличие такого пересечения может объяснить как эффективность лития при ревматоидном артрите, так и наличие у солей золота некоторой психотропной и нейропротективной активности [53].

Влияние лития на гликоген-синтазы киназу 3-бета

Гликоген-синтазы киназа 3-бета (GSK3β) является очень важной внутриклеточной протеинкиназой, фосфорилирующей огромное множество различных белков, в том числе – целый ряд других ферментов, белков цитоскелета и др. Её активность патологически повышена при аффективных расстройствах, в частности, при БАР. Между

тем, гиперактивность этого фермента приводит к целому ряду неблагоприятных последствий для клетки, таких, как её пониженная устойчивость к стрессовым воздействиям, повышенная активность про-апоптотических белков и пониженная активность антиапоптотических белков (то есть повышенная склонность клетки к апоптозу), нарушение целостности цитоскелета и пониженная устойчивость клеточных мембран и др. [18, 19].

Повышенной активности GSK3β и наличию полиморфизмов в гене этого белка многие авторы ныне отводят одно из центральных мест в патогенезе аффективных расстройств, прежде всего БАР [5].

Между тем, литий оказывает сильное угнетающее действие на активность GSK3β, причём как непосредственно, через связывание с её магниевым сайтом, так и косвенно, через угнетение активности ряда высележащих сигнальных каскадов, приводящих к активации GSK3β. Предполагается, что это является одним из важных механизмов и для нормотимического, и для «острого» антидепрессивного и антиманиакального, и для антиапоптотического и нейропротективного действия лития [18, 19].

То, что этот механизм, вероятно, очень важен в общем механизме действия лития, доказывается ещё и тем, что в области влияния на активность GSK3β литий пересекается и с вальпроатами, и с тамоксифеном [18, 19, 52].

Любопытно также, что здесь – во влиянии на активность GSK3β – литий, опять-таки, пересекается с солями золота, в частности, с ауранофином (триэтилфосфин золота) [54]. Это может частично объяснить и противоречивое действие лития, и наличие у солей золота, помимо общеизвестного противоречивого и противовоспалительного действия, также клинически заметной психотропной и нейропротективной активности [54].

Влияние лития на фосфоаденозин-фосфатазу

Ряд авторов считают, что одной из важных внутриклеточных мишеней терапевтического действия лития является фермент 3'-5'-фосфоаденозин-фосфатаза (pAr-фосфатаза) [55, 56, 57]. Эта гипотеза подтверждается, в частности, высоким аффинитетом лития к человеческой pAr-фосфатазе (то есть малой K_i концентрацией лития, необходимой для угнетения работы этого фермента, намного меньшей, чем обычные терапевтические концентрации лития в крови при маниакальных состояниях, составляющие около 0,8–1,2 ммоль/литр) [56].

Важно, что измеренная *in vitro* K_i лития к человеческой pAr-фосфатазе более чем в 10 раз меньше, чем K_i лития к другой предполагаемой мишени их действия – ферменту GSK3β (гликоген-синтазы киназа 3-бета) [55, 56]. Это означает, что угнетающее воздействие лития на активность pAr-фосфатазы реализуется при гораздо меньших концентрациях лития в крови, чем угнетение им же активности фермента GSK3β [56].

Это также означает, что этот эффект влияния лития на активность pAr-фосфатазы, по мнению данных авторов, с большей вероятностью лежит в основе терапевтического эффекта лития, чем его влияние на активность GSK3β [56, 58]. Угнетение литием активности pAr-фосфатазы приводит к накоплению в клетках pAr (3'-5'-фосфоаденозин-фосфата), который, в свою очередь, угнетает активность белка PARP-1 [59]. А это приводит к реализации нейропротективного и антиапоптотического эффектов лития [59].

Иммуномодулирующее, противовоспалительное и гранулоцит-стимулирующее действие лития

Литий является мощнейшим индуктором гранулопоэза, способным стимулировать созревание и выход в кровь нейтрофильных гранулоцитов как в норме, так и при гранулоцитопении, вызванной, например, воздействием цитотоксических химиопрепаратов, противоревматических средств или карбамазепина, или же синдромом Фелти [60, 61, 62].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются изменением состава фракций белой крови, в частности, относительной нейтропенией и относительным лимфоцитозом, а применение лития способствует нормализации состава фракций белой крови у аффективных больных [5].

Кроме того, литий оказывает сильное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. В частности, он снижает продукцию как иммунокомпетентными клетками крови, так и клетками нейроглии воспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), и одновременно увеличивает секрецию противовоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-12 (ИЛ-12) [18, 19].

Сюда же относится и способность лития вмешиваться в обмен эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), угнетать их биосинтез и выделение [18, 19].

Вероятно, это имеет важное значение в общем механизме терапевтического действия лития, потому что в этой области – во влиянии на цитокиновый профиль крови, на обмен эйкозаноидов и на воспалительную активность нейроглии – обнаруживается пересечение его механизма действия с механизмами действия целого ряда других НТ и АД. К тому же нормализация цитокинового и эйкозаноидного профиля крови и иммунореактивности нейроглии приводит к целой цепи других важных вторичных биохимических изменений, таких, как снижение эксайтотоксичности и предотвращение апоптоза нервных клеток, нормализация активности оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», уменьшение окислительного и нитрозативного стресса и др. [3, 5].

Интересно отметить, что, вообще, в настоящее время иммуномодулирующим, антицитокиновым и противовоспалительным свойствам психотропных препаратов придаётся настолько важное значение в механизмах их действия, что некоторые иммуномодулирующие, противовоспалительные и антицитокиновые препараты, такие, как антагонисты ФНО-α этанерцепт, инфликсимаб, ингибитор циклооксигеназы-2 и биосинтеза простагландинов целекоксиб, ингибитор матриксных металлопротеиназ антибиотик миноциклин, и даже считавшийся ранее сугубо противоревматическим препарат ауранофин (триэтилфосфин золота), ныне рассматриваются в качестве перспективных средств преодоления терапевтической резистентности депрессий [3, 5].

Противовирусное действие лития

Ионы лития, помимо прочих своих свойств, обладают также выраженной противовирусной активностью, реализующейся в терапевтически релевантных концентрациях как в культурах клеток (*in vitro*), так и в живом организме (*in vivo*) [15]. Особенно выражен этот угнетающий эффект ионов лития на репликацию различных типов вирусов – в отношении вирусов герпес-группы (вирусов

простого и генитального герпеса, вируса папилломы человека, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр) [15].

Интересно отметить, что первоначально считали, что этот противовирусный эффект лития, скорее всего, связан с его конкуренцией с ионами магния либо с ионами натрия, и с занятием литием магниевых сайтов на ферментах, осуществляющих сборку вирусных частиц, репликацию ДНК или другие важные для цикла размножения вируса процессы. На этом основании предпринимались попытки «помешать» противовирусному действию лития в культуре клеток с помощью добавления в культуру избытка ионов магния либо ионов натрия. Оказалось, что ни то, ни другое не способно воспрепятствовать реализации противовирусного эффекта лития. Зато этот эффект лития на репликацию вирусов в культуре клеток *in vitro* полностью снимается добавлением избытка калия [15].

Таким образом, противовирусное действие лития является одним из немногих примеров его биохимической конкуренции в человеческом или животном организме именно с калием, а не с натрием либо магнием. Подобная же биохимическая конкуренция лития с калием давно известна в растительных организмах, но там она носит гораздо более всеобъемлющий характер и проявляется во многих других биохимических процессах, а не только в угнетении размножения таких, например, вирусов, как вирус табачной мозаики [15].

Литий *in vitro* обладает широким спектром противовирусной активности, который отнюдь не ограничивается влиянием на репликацию только вирусов герпес-группы. Так, в частности, в экспериментах *in vitro* показано угнетающее действие лития на репликацию вируса эпидемической диареи свиней (*porcine epidemic diarrhea virus* – PEDV, важного энтеровируса, который может поражать и человека), а также на репликацию вируса ящура [63, 64].

Другими исследовательскими группами было показано, что литий *in vitro* угнетает как первичное инфицирование, так и репликацию вируса инфекционного бронхита человека (относится к группе коронавирусов) и аналогичного птичьего коронавируса [65, 66].

Важно, что противовирусное действие лития, в особенности против вирусов герпес-группы, проявляется не только в экспериментальных, но и в клинических условиях [67]. Так, в частности, показано, что у пациентов с аффективными расстройствами, принимающих литий для профилактики рецидивов аффективных фаз, значительно снижается частота рецидивов герпетических высыпаний на губах и крыльях носа [67].

Более того, положительное влияние как местного назначения лития (в виде мази 8–10 % лития глюконата), так и системного (перорального) его приёма при лечении как простого герпеса (например, герпетических высыпаний на губах и крыльях носа), так и генитального герпеса, было продемонстрировано и у пациентов без сопутствующей аффективной патологии. Таким образом, этот эффект нельзя объяснить только лишь известным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием лития, нормализацией под его влиянием нарушенных при аффективных расстройствах звеньев иммунитета. Терапевтическая эффективность лития при герпесе явно включает в себя и прямое противовирусное действие, то есть непосредственное угнетение репликации вируса [67].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются реактивацией латентных вирусов герпес-группы

(вирусов герпеса различных подтипов, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса), повышением как вирусной нагрузки (количества копий вируса в 1 мл крови), так и титров антител к вирусным антигенам [68].

Одновременно при депрессиях наблюдаются признаки как системного воспаления (повышение в крови уровней С-реактивного белка, воспалительных цитокинов, таких, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, активация системы «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», повышение в крови маркеров оксидативного и нитрозативного стресса и др.), так и внутримозгового воспаления (воспалительная активация клеток нейроглии и др.) [68].

Латентными носителями различных вирусов герпес-группы, прежде всего – вируса простого герпеса – являются до 90 % популяции. Турецким исследователем Турханом Канли предложена спорная и дискуссионная, но, тем не менее, имеющая право на жизнь, гипотеза о том, что именно активация вирусов герпес-группы лежит в основе этиологии и патогенеза многих депрессивных состояний. То есть, он предположил, что активация вирусов герпес-группы является не простым спутником или отражением типичных для депрессии иммунологических нарушений, не следствием снижения иммунитета из-за гиперкортизолемии и нарушений цитокинового профиля, а, напротив, ключевым звеном патогенеза депрессий [68].

Согласно этой теории, депрессивные состояния следует реконцептуализировать как заболевания, имеющие отчасти инфекционную природу, как своеобразный «герпетический энцефалит» или «цитомегаловирусный энцефалит» низкой интенсивности. Эта же теория приписывает положительное действие, например, амантадина при депрессивных состояниях не его дофаминергическим свойствам, а его угнетающему влиянию на репликацию вирусов герпес-группы, прежде всего – вируса Эпштейна – Барр [68].

Если эта гипотеза хотя бы отчасти верна, и если усиленная репликация вирусов герпес-группы при депрессивных состояниях действительно играет какую-то роль в патогенезе депрессий (возможно, не ключевую и не определяющую, но вносит свой негативный вклад), то, вероятно, в механизмах антидепрессивного действия лития также играет роль его способность угнетать репликацию этих вирусов [68].

Влияние лития на бактериальное разнообразие микрофлоры и на проницаемость стенок кишечника

Показано, что приём терапевтических доз препаратов лития или вальпроатов приводит к значительному увеличению бактериального разнообразия микрофлоры кишечника, как у людей, так и у экспериментальных животных. В частности, под влиянием лития и вальпроатов увеличивается количество сапрофитных разновидностей клостридий, пептококстридий, кристенселл, а также количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике, усиливается биосинтез серотонина в кишечнике [69]. Механизм этого действия лития и вальпроатов на бактериальный биоценоз кишечника пока неизвестен [69].

Важно отметить, что литий и вальпроаты, в отличие от некоторых других психотропных препаратов, таких, как флуоксетин, эсциталопрам, арипипразол, не вызывают повышения проницаемости стенок кишечника. Напротив, они стабилизируют мембраны эпителиальных

клеток стенки кишечника и способствуют нормализации их проницаемости [69].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются изменением состава микрофлоры кишечника, в частности, уменьшением количества и разнообразия сапрофитных микроорганизмов и увеличением количества условно-патогенных грамотрицательных анаэробов [68, 70]. Одновременно наблюдается повышение проницаемости стенок кишечника для бактериальных антигенов, своеобразное «низкоинтенсивное хроническое воспаление» стенок кишки [68].

Имеется много данных о том, что нарушение видового и количественного состава бактериальной микрофлоры кишечника, и связанное с этим нарушение работы оси «мозг-кишечник-микробиота» играет важную роль в этиологии и патогенезе депрессивных состояний [70, 71]. Применение пробиотиков или пребиотиков для нормализации состава кишечной микрофлоры оказалось эффективным подходом к лечению депрессий [72].

Согласно гипотезе уже упоминавшегося турецкого исследователя Турхана Канли, наблюдающееся при вышеописанном «низкоинтенсивном хроническом воспалении» стенок кишки повышенное проникновение антигенов бактерий кишечника (прежде всего – усиленно размножающихся грамотрицательных анаэробов), а также антигенов из недостаточно хорошо переваренной пищи, в кровь вызывает системную иммунную и воспалительную реакцию, развитие окислительного и нитрозативного стресса, воспалительные сдвиги в цитокиновом и эйкозаноидном профилях крови и, в конечном итоге, является одной из причин развития депрессии [68].

Если гипотеза о роли нарушений количественного и качественного состава кишечной микробиоты и нарушений проницаемости стенок кишечника в патогенезе депрессий хотя бы отчасти верна, то нормализующее действие лития на проницаемость мембран клеток кишечника и на бактериальное разнообразие кишечной флоры может быть одним из важных механизмов его антидепрессивного действия [69].

Взаимодействие лития с липидными мембранами клеток

Как мы уже упоминали в преамбуле данной статьи, ион лития, как самый маленький из катионов щелочных металлов (имеющий наименьший среди них ионный радиус), и имеющий поэтому наибольшую плотность заряда в этой маленькой сфере, сильнее других катионов щелочных металлов гидратируется в водной среде (имеет наибольшую сферу гидратации) [1].

Одновременно ион лития, как мы тоже уже упоминали, является также и наиболее липофильным из всех катионов щелочных металлов [1]. В силу этого, он активнее других катионов щелочных металлов взаимодействует с гидрофобными частями белковых молекул и с липидными мембранами клеток. Вблизи их катион лития с лёгкостью теряет свои «водные оболочки», и электростатически взаимодействует с липидными мембранами клеток или с гидрофобными частями белковых молекул, изменяя их конфигурацию, или даже встраиваясь в них. При этом электростатические «возмущения» (приподнятости) на липидных мембранах клеток, вызванные близостью иона лития, оказываются гораздо значительнее по размерам, чем аналогичные возмущения, вызванные

близостью любого другого катиона щелочного металла – будь то натрий, калий, рубидий или цезий [73].

Возможно, что этот эффект особо сильного, по сравнению с катионами других щелочных металлов, электростатического взаимодействия ионов лития с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул, отчасти объясняет фармакологическую специфичность иона лития, то есть то, что его действие нельзя полностью воспроизвести с помощью таких катионов, как рубидий и цезий (хотя рубидий и цезий тоже обладают антидепрессивным действием, но не обладают другими эффектами лития, например, антиманиакальным) [73]. Электростатическое воздействие ионов лития на структуру липидных рафтов вблизи того или иного клеточного рецептора может изменять активность этого рецептора [73].

Интересно отметить также, что воздействие лития на структуру поверхности липидных мембран клеток *in vitro* усиливается при сочетании его с липофильными анионами (например, при использовании в качестве пробника для добавления в культуру клеток не лития хлорида, а лития бромиды и особенно лития йодида, или таких органических солей лития, как лития бензоат или лития салицилат) [73].

Возможно, что этот эффект усиления тем или иным липофильным анионом воздействия лития на структуру липидных мембран клеток, наряду с собственным психотропным действием ионов брома или, например, салицилатов и бензоатов, может отчасти объяснить, почему и У. Хэммонд, и К. Ланге отмечали выраженное антидепрессивное действие лечения солями лития, в то время как Дж. Кейд подметил в первую очередь его антиманиакальное действие, а антидепрессивное действие лития было открыто позже и считается менее выраженным. Дело в том, что У. Хэммонд применял лития бромид, а К. Ланге, в попытках добиться более сильного влияния на выведение мочевой кислоты, экспериментировал с лития салицилатом и лития бензоатом [73].

Взаимодействие лития с Р-гликопротеином 1

Р-гликопротеин 1 (*P-gp*), иначе называемый «белок множественной лекарственной устойчивости 1» (*Multi-Drug Resistance 1 protein, MDR1 protein*) – это АТФ-зависимый трансмембранный белок, вернее, гликопротеин, который участвует в удалении из клеток организма различных чужеродных веществ (ксенобиотиков), в том числе различных лекарств, ядов, токсинов, а также некоторых конечных продуктов нормального клеточного метаболизма [3, 5].

Белок *P-gp* широко распространён в организме. Он обильно экспрессируется, в частности, клетками кишечного эпителия, где он удаляет ксенобиотики (например, лекарства или токсины) обратно в просвет кишечника. Он экспрессируется также клетками печени, которые при помощи этого белка удаляют ксенобиотики в просвет желчных протоков (то есть секретируют их в желчь для последующего удаления с калом), клетками проксимальных канальцев почек, которые при помощи этого белка выделяют ксенобиотики в первичную мочу (первичный фильтрат), и клетками эндотелия кровеносных капилляров, образующих различные гистогематические барьеры (например, гемато-энцефалический барьер – ГЭБ, или гемато-тестикулярный барьер). В клетках эндотелия тканевых капилляров белок *P-gp* служит как для удаления ксенобиотиков из ткани в кровь (в просвет капилляра),

так и для предотвращения их проникновения в кровоснабжаемую капилляром ткань. Высокая степень экспрессии белка *P-gp* наблюдается также в нейронах, где он участвует, помимо прочего, также в удалении β-амилоида из клетки в межклеточную жидкость [3, 5].

Как показывают данные рентгеноструктурного анализа и компьютерного моделирования, внутренний цитоплазматический домен белка *P-gp*, помимо участков связывания для ксенобиотиков и для АТФ, имеет также участки для аллостерического связывания модуляторов его активности – некоторых циклических пептидов-ингибиторов, а также для одно- и двухвалентных ионов металлов-активаторов. Наибольшую аффинность к участку аллостерического связывания одновалентных ионов белка *P-gp* проявляет ион натрия, а к участку аллостерического связывания двухвалентных ионов – ион кальция. Связывание этих ионов с белком *P-gp* приводит к повышению аффинности *P-gp* к АТФ и к ряду типичных его субстратов-ксенобиотиков, и к усилению работы его как помпы [3, 5].

Эволюционно-биологический смысл такой положительной аллостерической модуляции активности белка *P-gp* ионами натрия и кальция, по-видимому, заключается в том, что возбуждённая клетка, в которой повышена внутриклеточная концентрация ионов натрия и кальция, активнее удаляет ксенобиотики. Потенциально это должно способствовать предотвращению эксайтотоксической гибели клетки, если гиперактивация клетки вызвана именно попаданием в неё ксенобиотика [3, 5].

Действительно, как экспрессия белка *P-gp* нейронами и миоцитами, так и аффинность уже имеющихся на мембране клеток белков *P-gp* к ксенобиотикам и к АТФ, их насосная активность закономерно повышается при таких типичных состояниях перевозбуждения, как экспериментальные судорожные припадки, вызванные пилокарпином, стрихнином, ЭСТ и др. [74]. Однако этот же механизм гиперэкспрессии *P-gp* и повышения насосной активности этого белка после судорожных припадков ограничивает эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП), их способность проникать сквозь ГЭБ при тяжёлой и резистентной эпилепсии или при эпилептическом статусе. Это вынуждает повышать дозы ПЭП при этих состояниях, или использовать ингибиторы *P-gp* либо средства, предотвращающие гиперэкспрессию *P-gp*, параллельно с применением ПЭП [75].

Как экспрессия белка *P-gp* нейронами, так и его насосная активность (аффинность к ксенобиотикам и к АТФ) повышается не только при судорожных состояниях, но также при таких состояниях, сопровождающихся перевозбуждением нейронов и явлениями эксайтотоксичности, как маниакальные и депрессивные состояния, острые психотические состояния при шизофрении [3, 5]. Повышение насосной активности белка *P-gp*, его аффинности к ксенобиотикам и к АТФ при этих состояниях во многом связано с повышением внутриклеточных концентраций натрия и кальция в нейронах как при БАР, так и при шизофрении [3, 5]. Это ограничивает эффективность психотропных препаратов при этих состояниях, степень проникновения психотропных препаратов через ГЭБ. Возможно, именно этим механизмом, наряду с прочими, отчасти объясняется такой давно известный клиницистам факт, что для купирования острых маниакальных, острых депрессивных состояний или острых психозов

часто требуются значительно более высокие дозы НТ, АД и/или АП, чем для профилактики рецидивов этих же состояний [3, 5].

Литий в клинически применяемых концентрациях активно связывается с участком аллостерического связывания одновалентных катионов белка *P-gr* в нейронах, в норме предназначенным для связывания ионов натрия. Однако при этом литий не активирует насосную функцию этого белка в такой же степени, в какой это делает натрий. Это приводит к функциональному ингибированию терапевтическими дозами препаратов лития активности белка *P-gr*. Угнетение литием насосной активности белка *P-gr* особенно заметно в возбуждённых нейронах с высокой внутриклеточной концентрацией натрия и кальция (то есть, например, как раз именно при маниакальных и депрессивных состояниях, острых психозах). Это, в свою очередь, приводит к улучшению проникновения ряда лекарственных веществ, являющихся субстратами *P-gr*, через ГЭБ, и к повышению их концентраций в ЦНС [3, 5].

Эффект ингибирования литием насосной активности белка *P-gr* в мозгу менее выражен, чем у таких известных мощных ингибиторов *P-gr*, как верапамил, дилтиазем или циклоспорин. Тем не менее этот эффект клинически значим. Возможно, что именно этот механизм отчасти лежит в основе давно известной способности препаратов лития повышать эффективность терапии самыми разными психотропными препаратами: не только другими НТ, АД, АП (для чего имеются строгие доказательства уровня рандомизированных контролируемых испытаний – РКИ), но порой также и анксиолитиками, опиоидами, антидементными препаратами и др. [3, 5].

Интересно отметить, что литий, снижая насосную активность и аффинитет к ксенобиотикам белка *P-gr* в мозговой ткани и повышая проникновение ряда лекарств в ЦНС, практически не влияет на активность *P-gr* в почках, печени или ЖКТ, то есть на процессы всасывания в ЖКТ и активного выведения ксенобиотиков с мочой и калом. В частности, повышение клиренса дигоксина под влиянием лития обусловлено в основном развивающейся при его приёме полиурией, а не изменением активности *P-gr* в проксимальных канальцах почек [76].

Экспрессия белка *P-gr* находится под множественным эпигенетическим контролем и регулируется многими различными внутриклеточными сигнальными каскадами и многими различными факторами транскрипции. Так, в частности, в регуляции экспрессии белка *P-gr* принимают непосредственное участие такие факторы транскрипции, как *p53* и *YB-1* [77] и *NF-κB* [78]. Они связываются с участком промотора на гене *P-gr*. Многие известные внутриклеточные сигнальные каскады также приводят к изменениям в экспрессии белка *P-gr*. Так, например, активация сигнальных каскадов *PI3K/Akt* [77] и/или *Wnt/β-катенина* [79] приводит к повышению экспрессии *P-gr* клеткой. А сигнальный каскад митоген-активированной протеинкиназы (*MAPK*) включает в себя три отдельные ветви: классический сигнальный каскад *MAPK/ERK*, сигнальный каскад *p38 MAPK*, и сигнальный каскад *c-Jun N-терминальной киназы (JNK)*. Все три ветви *MAPK* каскада принимают участие в регуляции экспрессии *P-gr*, но действуют в различных направлениях. Исследования показывают, что активация классического *MAPK/ERK* сигнального пути приводит к повышению экспрессии *P-gr* [80], в то время как активация сигнального

пути *p38 MAPK* приводит к снижению экспрессии *P-gr* [81]. Активация сигнального пути *JNK* может приводить как к повышению, так и к снижению экспрессии *P-gr* в зависимости от внутриклеточного контекста, в котором происходит активация этого сигнального пути [82, 83].

Между тем, как мы уже упоминали, литий активно воздействует на работу многих из этих сигнальных каскадов. В конечном итоге, влияние лития на экспрессию и активность белка *P-gr* в нейронах носит характер перевёрнутой колоколообразной кривой, или латинской буквы *U*. При низких и средних (клинически применяемых) концентрациях литий снижает экспрессию и активность *P-gr* в нейронах, а при высоких и очень высоких (токсических, достижимых только в эксперименте *in vitro*, то есть в культуре клеток в пробирке) – значительно её повышает [84].

Было выдвинуто предположение, что известная нейропротективная активность лития при БА, его способность препятствовать накоплению β-амилоида в ЦНС при этой болезни и снижать содержание β-амилоида в мозговой ткани, может быть отчасти связана со способностью лития в высоких концентрациях в экспериментах *in vitro* повышать экспрессию *P-gr*, и, таким образом, способствовать удалению β-амилоида из мозговой ткани в ликвор или в кровь. Это предположение основывалось на том, что при БА экспрессия *P-gr* изначально снижена, а также на том, что многие вещества *in vivo* оказывают действие в меньших концентрациях, чем в экспериментах *in vitro*. Теоретически это могло бы быть справедливо и для анти-амилоидного эффекта лития. Однако результаты экспериментов на животных *in vivo* не подтвердили это предположение: оказалось, что литий в терапевтически релевантных концентрациях не влияет на экспрессию белка *P-gr* в экспериментальной модели БА [84].

Следовательно, способность лития предотвращать накопление β-амилоида в ЦНС при БА и снижать его содержание в мозговой ткани обусловлена не повышением экспрессии белка *P-gr* и соответствующим повышением эффективности удаления β-амилоида из ткани мозга в кровь и ликвор, а какими-то другими, пока ещё не выясненными, механизмами. Возможно, здесь играет роль снижение литием гипер-фосфорилирования тау-белка, характерного для БА [84].

Завершая наше описание механизмов биохимического действия лития, мы хотели бы ещё раз подчеркнуть, что даже в этом, достаточно, как мы надеемся, подробном обзоре мы описали далеко не все из описанных в литературе аспектов его действия, а только лишь основные, наиболее важные и значимые, и что этому вопросу в действительности посвящают целые монографии, создаваемые большими коллективами учёных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, механизм терапевтического действия ионов лития при психических, наркологических и неврологических патологиях, несмотря на 70 лет, прошедшие со дня повторного открытия Джоном Кейдом эффективности лития при маниакальных состояниях, до сих пор остаётся неразгаданным до конца.

Сегодня можно лишь с уверенностью утверждать, что механизм терапевтического действия лития – чрезвычайно сложный, многокомпонентный, уникальный и непо-

вторимый. В некоторых аспектах биохимическое действие лития пересекается или имеет сходство с механизмами действия других известных нормотимиков (например, вальпроатов, карбамазепина, ламотриджина, блокаторов кальциевых каналов) или с механизмами действия антидепрессантов. В некоторых других отношениях оно может быть смоделировано при помощи воздействия экспериментальных так называемых «литий-миметиков», таких, как эбселен. Однако смоделировать все аспекты биохимического действия лития на живую клетку или на организм, во всей их полноте, не прибегая к использованию самого лития, пока не удалось ещё никому из исследователей.

В механизмах всасывания и распределения лития в организме, а также в механизмах его выделения почками, большую роль играет его химическое сходство с натрием и калием, и его способность конкурировать с ними (прежде всего с натрием) за всасывание и за вход в клетку по ионным каналам.

В механизмах же внутриклеточного биохимического действия лития большее значение имеет его химическое сходство с магнием и его конкуренция с магнием за сайты низкоаффинного связывания с целым рядом важных внутриклеточных белков, таких, как G-белки, гормончувствительная аденилатциклаза, протеинкиназа C, гликоген-синтаза киназа 3-бета (GSK3 β), pAr-синтаза и другие. Изменение активности этих белков под влиянием лития обуславливает многие из его эффектов.

Литий также является факультативным кофактором триптофан-декарбоксилазы и увеличивает биосинтез серотонина. Он активно влияет на обмен моноаминов (увеличивает внутриклеточное дезаминирование и разрушение дофамина и норадреналина, влияет на экспрессию моноаминергических рецепторов), а также на ГАМКергическую, глутаматергическую, опиоидную, каннабиноидную, нитроергическую, холинергическую системы мозга, на нейроэндокринные параметры (в частности, на активность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники»). Будучи наиболее липофильным среди всех щелочных металлов, литий сильнее их электростатически взаимодействует с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул, изменяя, в частности, пространственную конфигурацию липидных рафтов вокруг клеточных рецепторов.

Кроме того, важное значение в механизмах терапевтического действия лития при психических, наркологических и неврологических заболеваниях придаётся также его иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствам, его способности уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс, его влиянию на экспрессию генов целого ряда белков, в том числе таких важных антиапоптотических и нейропротективных белков, как BDNF и NGF, уменьшению экспрессии про-апоптотических белков, и способности лития повышать чувствительность ткани мозга к инсулину, и его хронобиологическим свойствам.

Не исключено также, что в механизмах терапевтического действия лития играет роль и его недавно обнаруженное противовирусное действие, а именно – способность как *in vitro*, так и *in vivo* в терапевтически релевантных концентрациях угнетать репликацию вирусов герпес-группы, таких, как вирусы герпеса I и II типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус. Согласно теории турецкого исследователя Турхана Канли, часто наблюдаемая при депрессивных состояниях реактивация

латентных вирусов герпес-группы не является случайной находкой или отражением общего угнетения иммунитета при депрессиях, в связи с гиперкортизолиемией, а лежит в самой основе этиологии и патогенеза депрессии. При этом депрессию предлагается рассматривать как заболевание отчасти инфекционное, как своеобразный «герпетический энцефалит» или «цитомегаловирусный энцефалит» низкой интенсивности.

Другая интересная гипотеза предполагает, что в механизмах антидепрессивного действия лития может играть роль его нормализующее влияние на проницаемость стенок кишечника и увеличение под его влиянием разнообразия бактериальной микрофлоры кишечника.

Как видно из всего сказанного выше, одно лишь перечисление гипотез о механизмах действия лития способно показать любопытному читателю, сколь сложен и многообразен, сколь уникален и неповторим механизм действия лития, сколь много ещё в нём остаётся загадочного и непонятого даже сегодня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. New York: Academic Press; 2012.
2. Williams RB, Harwood AJ. Lithium metallothioretic. In: Gielen M, Tiekink ERT. (eds.) *Metallothioretic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. New York: John Wiley and Sons; 2005. 1-18.
3. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
4. Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996.
5. Ruiz P. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. [Lecture] Boston; 1968.
7. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturelli J, Norman GR, Downing RG. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*. 1993; 121(4): 614-619.
8. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 65(3): 237-249. doi: 10.1007/BF02789099
9. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 97(2): 105-115. doi: 10.1385/BTER:97:2:105
10. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 298-300. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00429.x
11. Walz W, Hertz E, Hertz L. Lithium-potassium interaction in acutely treated cortical neurons and astrocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983; 7(4-6): 697-702.
12. Carr SJ, Thomas TH, Wilkinson R. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in primary and renal hypertension: relation to family history. *Eur J Clin Invest*. 1989; 19(1): 101-106. doi: 10.1111/j.1365-2362.1989.tb00203.x
13. El-Mallakh RS, Barrett JL, Jed Wyatt R. The Na, K-ATPase Hypothesis for Bipolar Disorder: Implications of Normal Development. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993; 3(1): 37-52. doi: 10.1089/cap.1993.3.37
14. Zheng X, Morrison AC, Turner ST, Ferrell RE. Association between SLC20A1 and sodium-lithium countertransport. *Am J Hypertens*. 2011; 24(10): 1069-1072. doi: 10.1038/ajh.2011.130
15. Wissocq JC, Attias J, Thellier M. Exotic effects of lithium. In: Birch N. (ed.) *Lithium and the Cell*. New York: Academic Press; 1991. 7-34.
16. Anke MK, Angelov L. Rubidium. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppel M (Eds.). *Elements and their compounds in the*

environment: Occurrence, analysis and biological relevance. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2004. 547-563.

17. Nielsen FH. Knowledge and speculation. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 11: 251-274.

18. Jakobsson E, Argüello-Miranda O, Chiu SW, Fazal Z, Kruczek J, Nunez-Corales S, Pandit S, Pritchett L. Towards a Unified Understanding of Lithium Action in Basic Biology and its Significance for Applied Biology. *J Membr Biol*. 2017; 250(6): 587-604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2

19. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS drugs*. 2013; 27(2): 135-153. doi: 10.1007/s40263-013-0039-0

20. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE. Increased platelet intracellular calcium ion concentration is specific to bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 164: 38-42. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.025

21. Uemura T, Green M, Warsh JJ. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17(7): 525-534. doi: 10.3109/15622975.2015.1019360

22. Rice AM, Li J, Sartorelli AC. Combination of all-trans retinoic acid and lithium chloride surmounts a retinoid differentiation block induced by expression of Scl and Rbtl2 transcription factors in myeloid leukemia cells. *Leuk Res*. 2004; 28(4): 399-403. doi: 10.1016/j.leukres.2003.08.011

23. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718

24. Rico-Sergado L, Pérez-Canales JL, Pérez-Santonja JJ, Cigüenza-Sancho S. Severe keratomalacia after 12 months of continuous hydrogel contact lens wear in a psychiatric patient. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015; 38(2): 138-141. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.005

25. Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. *Acta Med Iran*. 2016; 54(4): 226-232.

26. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT1B receptors: a novel target for lithium: possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(4): 530-541. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00042-1

27. Scheuch K, Hölte M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010; 1307: 14-21. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.027

28. Rahimi HR, Dehpour AR, Mehr SE, Sharifzadeh M, Ghahremani MH, Razmi A, Ostad SN. Lithium attenuates cannabinoid-induced dependence in the animal model: involvement of phosphorylated ERK1/2 and GSK-3 β signaling pathways. *Acta Med Iran*. 2014; 52(9): 656-663.

29. Rahimi HR, Ghahremani MH, Dehpour AR, Sharifzadeh M, Ejtemaei-Mehr S, Razmi A, Ostad SN. The Neuroprotective effect of lithium in cannabinoid dependence is mediated through modulation of cyclic AMP, ERK1/2 and GSK-3 β phosphorylation in cerebellar granular neurons of rat. *Iran J Pharm Res*. 2015; 14(4): 1123-1135.

30. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci*. 2001; 21(24): 9867-9876. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09867.2001

31. Johnston J, Lintzeris N, Allsop DJ, Suraev A, Booth J, Carson DS, Helliwell D, Winstock A, McGregor IS. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. *J Psychopharm*. 2014; 231(24): 4623-4636. doi: 10.1007/s00213-014-3611-5

32. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN, Ramezani MH, Heydari A, Hamidi GA. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharm Biochem Behav*. 2012; 100(3): 425-430. doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.004

33. De Gandarias JM, Acebes I, Echevarria E, Vegas L, Abecia LC, Casis L. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2000; 279(1): 9-12.

34. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. *Терапевтически резистентные депрессии*. Санкт-Петербург: Изд-во «Береста»; 2012.

35. Fakhri H, Pathare G, Fajol A, Zhang B, Bock T, Kandolf R, Schleicher E, Biber J, Föller M, Lang UE, Lang F. Regulation of mineral metabolism by lithium. *Pflugers Arch*. 2014; 466(3): 467-475. doi: 10.1007/s00424-013-1340-y

36. Møllerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5

37. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol*. 2013; 217(2): 175-184. doi: 10.1530/JOE-12-0559

38. Li L, Shelton RC, Chassan RA, Hammond JC, Gower BA, Garvey TW. Impact of Major Depressive Disorder on Prediabetes by Impairing Insulin Sensitivity. *J Diabetes Metab*. 2016; 7(4): pii:664. doi: 10.4172/2155-6156.1000664

39. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718

40. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016; 204: 32-39. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.015

41. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016; 33(4): 351-373. doi: 10.3109/07420528.2016.1151026

42. Lerer B. Studies on the role of brain cholinergic systems in the therapeutic mechanisms and adverse effects of ECT and lithium. *Biol Psychiatry*. 1985; 20(1): 20-40. doi: 10.1016/0006-3223(85)90132-5

43. Wu YY, Wang X, Tan L, Liu D, Liu XH, Wang Q, Wang JZ, Zhu LQ. Lithium attenuates scopolamine-induced memory deficits with inhibition of GSK-3 β and preservation of postsynaptic components. *J Alzheimers Dis*. 2013; 37(3): 515-527. doi: 10.3233/JAD-130521

44. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(5): 323-332. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.011

45. Ghasemi M, Sadeghipour H, Poorheidari G, Dehpour AR. A role for nitric system in the antidepressant-like effects of chronic lithium treatment in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res*. 2009; 200(1): 76-82. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.032

46. Ghasemi M, Raza M, Dehpour AR. NMDA receptor antagonists augment antidepressant-like effects of lithium in the mouse forced swimming test. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(4): 585-594. doi: 10.1177/0269881109104845

47. Montezinho LB, Duarte C, Fonseca CP, Glinka Y, Layden B, Mota de Freitas D, Galdes CF, Castro MM. Intracellular lithium and cyclic AMP levels are mutually regulated in neuronal cells. *J Neurochem*. 2004; 90(4): 920-930. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02551.x

48. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 92-109. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x

49. Einat H, Kofman O, Itkin O, Lewitan RJ, Belmaker RH. Augmentation of lithium's behavioral effect by inositol uptake inhibitors. *J Neural Transm*. 1998; 105(1): 31-38. doi: 10.1007/s007020050035

50. Patel S, Yenush L, Rodriguez PL, Serrano R, Blundell TL. Crystal structure of an enzyme displaying both inositol-polyphosphate-1-phosphatase and 3'-phosphoadenosine-5'-phosphate phosphatase activities: a novel target of lithium therapy. *J Mol Biol*. 2002; 315(4): 677-685. doi: 10.1006/jmbi.2001.5271

51. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry*. 1999; 4(2): 117-128. doi: 10.1038/sj.mp.4000494

52. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, Luz G, de Souza CT, Quevedo J. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol*. 2012; 26(12): 1594-1604. doi: 10.1177/0269881112463124
53. Herlin T, Fogh K, Christiansen NO, Kragballe K. Effect of auranofin on eicosanoids and protein kinase C in human neutrophils. *Agents Actions*. 1989; 28(1-2): 121-129.
54. Hu B, Wu Y, Liu J, Shen X, Tong F, Xu G, Shen R. GSK-3beta inhibitor induces expression of Nrf2/TrxR2 signaling pathway to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(6): 937-946. doi: 10.1159/000452598
55. Shaltiel G, Deutsch J, Rapoport SI, Basselin M, Belmaker RH, Agam G. Is phosphoadenosine phosphate phosphatase a target of lithium's therapeutic effect? *J Neural Transm*. 2009; 116(11): 1543. doi: 10.1007/s00702-009-0298-6
56. Yenush L, Bellés JM, López-Coronado JM, Gil-Mascarell R, Serrano R, Rodríguez PL. A novel target of lithium therapy. *FEBS Lett*. 2000; 467(2-3): 321-325. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01183-2
57. York JD, Ponder JW, Majerus PW. Definition of a metal-dependent/Li (+)-inhibited phosphomonoesterase protein family based upon a conserved three-dimensional core structure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(11): 5149-5153. doi: 10.1073/pnas.92.11.5149
58. López-Coronado JM, Bellés JM, Lesage F, Serrano R, Rodríguez PL. A novel mammalian lithium-sensitive enzyme with a dual enzymatic activity, 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate phosphatase and inositol-polyphosphate 1-phosphatase. *J Biol Chem*. 1999; 274(23): 16034-16039.
59. Toledano E, Ogryzko V, Danchin A, Ladant D, Mechold U. 3'-5' phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-1 and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-1 in vivo. *Biochem J*. 2012; 443(2): 485-490. doi: 10.1042/BJ20111057
60. Boggs DR, Joyce RA. The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol*. 1983; 20(2): 129-138.
61. Brewerton TD. Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol Psychiatry*. 1986; 21(7): 677-685. doi: 10.1016/0006-3223(86)90130-7
62. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med*. 1980; 302(5): 257-260. doi: 10.1056/NEJM198001313020503
63. Li HJ, Gao DS, Li YT, Wang YS, Liu HY, Zhao J. Antiviral effect of lithium chloride on porcine epidemic diarrhea virus in vitro. *Res Vet Sci*. 2018; 118: 288-294. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.03.002
64. Zhao FR, Xie YL, Liu ZZ, Shao JJ, Li SF, Zhang YG, Chang HY. Lithium chloride inhibits early stages of foot-and-mouth disease virus (FMDV) replication in vitro. *J Med Virol*. 2017; 89(11): 2041-2046
65. Harrison SM, Tarpey I, Rothwell L, Kaiser P, Hiscox JA. Lithium chloride inhibits the coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Avian Pathol*. 2007; 36(2): 109-114. doi: 10.1080/03079450601156083
66. Li J, Yin J, Sui X, Li G, Ren X. Comparative analysis of the effect of glycyrrhizin diammonium and lithium chloride on infectious bronchitis virus infection in vitro. *Avian Pathol*. 2009; 38(3): 215-221. doi: 10.1080/03079450902912184
67. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(5): 159-164.
68. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2014; 4: 10. doi: 10.1186/2045-5380-4-10
69. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan GF. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *J Psychopharm*. 2018. doi: 10.1007/s00213-018-5006-5
70. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 186-194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
71. Kunugi H. Depressive Disorder and Gut-brain Interaction. *Brain Nerve*. 2016; 68(6): 641-646. doi: 10.11477/mf.1416200455
72. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, Yao Y, Zhuo C. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017; 8(59): 100899-100907. doi: 10.18632/oncotarget.21284
73. Soares JC, Gershon S. The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Suppl 9): 16-22.
74. Auzmendi J, Buchholz B, Salguero J, Cañellas C, Kelly J, Men P, Zubillaga M, Rossi A, Merelli A, Gelpi RJ, Ramos AJ, Lazrowski A. Pilocarpine-induced status epilepticus is associated with P-glycoprotein induction in cardiomyocytes, electrocardiographic changes, and sudden death. *Pharmaceuticals*. 2018; 11(1): 21. doi: 10.3390/ph11010021
75. Hao Y, Wu X, Xu L, Guan Y, Hong Z. MK-801 prevents overexpression of multidrug resistance protein 2 after status epilepticus. *NeuroRes*. 2012; 34(5): 430-438. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000055
76. Ikarashi N, Kagami M, Kobayashi Y, Ishii M, Toda T, Ochi-ai W, Sugiyama K. Changes in the pharmacokinetics of digoxin in polyuria in streptozotocin-induced diabetic mice and lithium carbonate-treated mice. *Xenobiotica*. 2011; 41(6): 486-493. doi: 10.3109/00498254.2011.551848
77. Bargou RC, Jürchott K, Wagener C, Bergmann S, Metzner S, Bommert K, Mapara MY, Winzer KJ, Dietel M, Dörken B, Royer HD. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med*. 1997; 3(4): 447-450.
78. Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells. *J Biol Chem*. 1997; 272(24): 15174-15183. doi: 10.1074/jbc.272.24.15174
79. Lim JC, Kania KD, Wijesuriya H, Chawla S, Sethi JK, Pulas-ki L, Romero IA, Couraud PO, Weksler BB, Hladky SB, Barrand MA. Activation of beta-catenin signalling by GSK-3 inhibition increases p-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *J Neurochem*. 2008; 106(4): 1855-1865. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05537.x
80. Yang JM, Vassil AD, Hait WN. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance (MDR1) gene through the Raf-MAPK pathway. *Mol Pharmacol*. 2001; 60(4): 674-680.
81. Lu F, Hou YQ, Song Y, Yuan ZJ. TFPI-2 Downregulates Multidrug Resistance Protein in 5-FU-Resistant Human Hepatocellular Carcinoma BEL-7402/5-FU Cells. *Anat Rec*. 2013; 296(1): 56-63. doi: 10.1002/ar.22611
82. Bark H, Choi CH. PSC833, cyclosporine analogue, down-regulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-kappaB. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 65(6): 1131-1136. doi: 10.1007/s00280-009-1121-7
83. Sui H, Cai GX, Pan SF, Deng WL, Wang YW, Chen ZS, Cai SJ, Zhu HR, Li Q. miR-200c attenuates P-gp mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(12): 3137-3151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167
84. Newman SA, Pan Y, Short JL, Nicolazzo JA. Assessing the Impact of Lithium Chloride on the Expression of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci*. 2017; 106(9): 2625-2631. doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.013

REFERENCES

1. Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. New York: Academic Press; 2012.
2. Williams RB, Harwood AJ. Lithium metallothiopythetics. In: Gielen M, Tiekink ERT. (eds.) *Metallothiopythetics and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. New York: John Wiley and Sons; 2005. 1-18.
3. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
4. Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996.
5. Ruiz P. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.

6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. [Lecture] Boston; 1968.
7. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturelli J, Norman GR, Downing RG. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*. 1993; 121(4): 614-619.
8. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 65(3): 237-249. doi: 10.1007/BF02789099
9. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 97(2): 105-115. doi: 10.1385/BTER:97:2:105
10. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 298-300. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00429.x
11. Walz W, Hertz E, Hertz L. Lithium-potassium interaction in acutely treated cortical neurons and astrocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983; 7(4-6): 697-702.
12. Carr SJ, Thomas TH, Wilkinson R. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in primary and renal hypertension: relation to family history. *Eur J Clin Invest*. 1989; 19(1): 101-106. doi: 10.1111/j.1365-2362.1989.tb00203.x
13. El-Mallakh RS, Barrett JL, Jed Wyatt R. The Na, K-ATPase Hypothesis for Bipolar Disorder: Implications of Normal Development. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993; 3(1): 37-52. doi: 10.1089/cap.1993.3.37
14. Zheng X, Morrison AC, Turner ST, Ferrell RE. Association between SLC20A1 and sodium-lithium countertransport. *Am J Hypertens*. 2011; 24(10): 1069-1072. doi: 10.1038/ajh.2011.130
15. Wissocq JC, Attias J, Thellier M. Exotic effects of lithium. In: Birch N. (ed.) *Lithium and the Cell*. New York: Academic Press; 1991. 7-34.
16. Anke MK, Angelov L. Rubidium. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepller M (Eds.). *Elements and their compounds in the environment: Occurrence, analysis and biological relevance*. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2004. 547-563.
17. Nielsen FH. Knowledge and speculation. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 11: 251-274.
18. Jakobsson E, Argüello-Miranda O, Chiu SW, Fazal Z, Kruczek J, Nunez-Corrales S, Pandit S, Pritchett L. Towards a Unified Understanding of Lithium Action in Basic Biology and its Significance for Applied Biology. *J Membr Biol*. 2017; 250(6): 587-604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2
19. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS drugs*. 2013; 27(2): 135-153. doi: 10.1007/s40263-013-0039-0
20. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE. Increased platelet intracellular calcium ion concentration is specific to bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 164: 38-42. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.025
21. Uemura T, Green M, Warsh JJ. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17(7): 525-534. doi: 10.3109/15622975.2015.1019360
22. Rice AM, Li J, Sartorelli AC. Combination of all-trans retinoic acid and lithium chloride surmounts a retinoid differentiation block induced by expression of Scl and Rb2 transcription factors in myeloid leukemia cells. *Leuk Res*. 2004; 28(4): 399-403. doi: 10.1016/j.leukres.2003.08.011
23. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718
24. Rico-Sergado L, Pérez-Canales JL, Pérez-Santonja JJ, Cigüenza-Sancho S. Severe keratomalacia after 12 months of continuous hydrogel contact lens wear in a psychiatric patient. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015; 38(2): 138-141. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.005
25. Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. *Acta Med Iran*. 2016; 54(4): 226-232.
26. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT1B receptors: a novel target for lithium: possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(4): 530-541. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00042-1
27. Scheuch K, Hölte M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010; 1307: 14-21. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.027
28. Rahimi HR, Dehpour AR, Mehr SE, Sharifzadeh M, Ghahremani MH, Razmi A, Ostad SN. Lithium attenuates cannabinoid-induced dependence in the animal model: involvement of phosphorylated ERK1/2 and GSK-3 β signaling pathways. *Acta Med Iran*. 2014; 52(9): 656-663.
29. Rahimi HR, Ghahremani MH, Dehpour AR, Sharifzadeh M, Ejtemaei-Mehr S, Razmi A, Ostad SN. The Neuroprotective effect of lithium in cannabinoid dependence is mediated through modulation of cyclic AMP, ERK1/2 and GSK-3 β phosphorylation in cerebellar granular neurons of rat. *Iran J Pharm Res*. 2015; 14(4): 1123-1135.
30. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci*. 2001; 21(24): 9867-9876. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09867.2001
31. Johnston J, Lintzeris N, Allsop DJ, Suraev A, Booth J, Carson DS, Helliwell D, Winstock A, McGregor IS. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. *J Psychopharm*. 2014; 231(24): 4623-4636. doi: 10.1007/s00213-014-3611-5
32. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN, Ramezani MH, Heydari A, Hamidi GA. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharm Biochem Behav*. 2012; 100(3): 425-430. doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.004
33. De Gandarias JM, Acebes I, Echevarria E, Vegas L, Abecia LC, Casis L. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2000; 279(1): 9-12.
34. Mazo GE, Neznanov NG. *Treatment-resistant depressions*. Saint-Petersburg: Beresta; 2012. (In Russ.)
35. Fakhri H, Pathare G, Fajol A, Zhang B, Bock T, Kandolf R, Schleicher E, Biber J, Föller M, Lang UE, Lang F. Regulation of mineral metabolism by lithium. *Pflugers Arch*. 2014; 466(3): 467-475. doi: 10.1007/s00424-013-1340-y
36. Møllerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5
37. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol*. 2013; 217(2): 175-184. doi: 10.1530/JOE-12-0559
38. Li L, Shelton RC, Chassan RA, Hammond JC, Gower BA, Garvey TW. Impact of Major Depressive Disorder on Prediabetes by Impairing Insulin Sensitivity. *J Diabetes Metab*. 2016; 7(4): pii:664. doi: 10.4172/2155-6156.1000664
39. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718
40. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016; 204: 32-39. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.015
41. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016; 33(4): 351-373. doi: 10.3109/07420528.2016.1151026
42. Lerer B. Studies on the role of brain cholinergic systems in the therapeutic mechanisms and adverse effects of ECT and lithium. *Biol Psychiatry*. 1985; 20(1): 20-40. doi: 10.1016/0006-3223(85)90132-5
43. Wu YY, Wang X, Tan L, Liu D, Liu XH, Wang Q, Wang JZ, Zhu LQ. Lithium attenuates scopolamine-induced memory deficits with inhibition of GSK-3 β and preservation of postsynaptic

components. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(3): 515-527. doi: 10.3233/JAD-130521

44. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(5): 323-332. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.011

45. Ghasemi M, Sadeghipour H, Poorheidari G, Dehpour AR. A role for nitric system in the antidepressant-like effects of chronic lithium treatment in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res.* 2009; 200(1): 76-82. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.032

46. Ghasemi M, Raza M, Dehpour AR. NMDA receptor antagonists augment antidepressant-like effects of lithium in the mouse forced swimming test. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(4): 585-594. doi: 10.1177/0269881109104845

47. Montezinho LB, Duarte C, Fonseca CP, Glinka Y, Layden B, Mota de Freitas D, Gerales CF, Castro MM. Intracellular lithium and cyclic AMP levels are mutually regulated in neuronal cells. *J Neurochem.* 2004; 90(4): 920-930. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02551.x

48. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 92-109. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x

49. Einat H, Kofman O, Itkin O, Lewitan RJ, Belmaker RH. Augmentation of lithium's behavioral effect by inositol uptake inhibitors. *J Neural Transm.* 1998; 105(1): 31-38. doi: 10.1007/s007020050035

50. Patel S, Yenush L, Rodriguez PL, Serrano R, Blundell TL. Crystal structure of an enzyme displaying both inositol-polyphosphate-1-phosphatase and 3'-phosphoadenosine-5'-phosphate phosphatase activities: a novel target of lithium therapy. *J Mol Biol.* 2002; 315(4): 677-685. doi: 10.1006/jmbi.2001.5271

51. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(2): 117-128. doi: 10.1038/sj.mp.4000494

52. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, Luz G, de Souza CT, Quevedo J. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(12): 1594-1604. doi: 10.1177/0269881112463124

53. Herlin T, Fogh K, Christiansen NO, Kragballe K. Effect of auranofin on eicosanoids and protein kinase C in human neutrophils. *Agents Actions.* 1989; 28(1-2): 121-129.

54. Hu B, Wu Y, Liu J, Shen X, Tong F, Xu G, Shen R. GSK-3beta inhibitor induces expression of Nrf2/TrxR2 signaling pathway to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(6): 937-946. doi: 10.1159/000452598

55. Shaltiel G, Deutsch J, Rapoport SI, Basselin M, Belmaker RH, Agam G. Is phosphoadenosine phosphate phosphatase a target of lithium's therapeutic effect? *J Neural Transm.* 2009; 116(11): 1543. doi: 10.1007/s00702-009-0298-6

56. Yenush L, Bellés JM, López-Coronado JM, Gil-Mascarell R, Serrano R, Rodríguez PL. A novel target of lithium therapy. *FEBS Lett.* 2000; 467(2-3): 321-325. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01183-2

57. York JD, Ponder JW, Majerus PW. Definition of a metal-dependent/Li (+)-inhibited phosphomonoesterase protein family based upon a conserved three-dimensional core structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(11): 5149-5153. doi: 10.1073/pnas.92.11.5149

58. López-Coronado JM, Bellés JM, Lesage F, Serrano R, Rodríguez PL. A novel mammalian lithium-sensitive enzyme with a dual enzymatic activity, 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate phosphatase and inositol-polyphosphate 1-phosphatase. *J Biol Chem.* 1999; 274(23): 16034-16039.

59. Toledano E, Ogryzko V, Danchin A, Ladant D, Mechold U. 3'-5' phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-1 and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-1 in vivo. *Biochem J.* 2012; 443(2): 485-490. doi: 10.1042/BJ20111057

60. Boggs DR, Joyce RA. The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol.* 1983; 20(2): 129-138.

61. Brewerton TD. Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol Psychiatry.* 1986; 21(7): 677-685. doi: 10.1016/0006-3223(86)90130-7

62. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med.* 1980; 302(5): 257-260. doi: 10.1056/NEJM198001313020503

63. Li HJ, Gao DS, Li YT, Wang YS, Liu HY, Zhao J. Antiviral effect of lithium chloride on porcine epidemic diarrhea virus in vitro. *Res Vet Sci.* 2018; 118: 288-294. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.03.002

64. Zhao FR, Xie YL, Liu ZZ, Shao JJ, Li SF, Zhang YG, Chang HY. Lithium chloride inhibits early stages of foot-and-mouth disease virus (FMDV) replication in vitro. *J Med Virol.* 2017; 89(11): 2041-2046

65. Harrison SM, Tarpey I, Rothwell L, Kaiser P, Hiscox JA. Lithium chloride inhibits the coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Avian Pathol.* 2007; 36(2): 109-114. doi: 10.1080/03079450601156083

66. Li J, Yin J, Sui X, Li G, Ren X. Comparative analysis of the effect of glycyrrhizin diammonium and lithium chloride on infectious bronchitis virus infection in vitro. *Avian Pathol.* 2009; 38(3): 215-221. doi: 10.1080/03079450902912184

67. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33(5): 159-164.

68. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014; 4: 10. doi: 10.1186/2045-5380-4-10

69. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan GF. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *J Psychopharm.* 2018. doi: 10.1007/s00213-018-5006-5

70. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 186-194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016

71. Kunugi H. Depressive Disorder and Gut-brain Interaction. *Brain Nerve.* 2016; 68(6): 641-646. doi: 10.11477/mf.1416200455

72. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, Yao Y, Zhuo C. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget.* 2017; 8(59): 100899-100907. doi: 10.18632/oncotarget.21284

73. Soares JC, Gershon S. The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl 9): 16-22.

74. Auzmendi J, Buchholz B, Salguero J, Cañellas C, Kelly J, Men P, Zubillaga M, Rossi A, Merelli A, Gelpi RJ, Ramos AJ, Lazarowski A. Pilocarpine-induced status epilepticus is associated with P-glycoprotein induction in cardiomyocytes, electrocardiographic changes, and sudden death. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(1): 21. doi: 10.3390/ph11010021

75. Hao Y, Wu X, Xu L, Guan Y, Hong Z. MK-801 prevents overexpression of multidrug resistance protein 2 after status epilepticus. *Neurol Res.* 2012; 34(5): 430-438. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000055

76. Ikarashi N, Kagami M, Kobayashi Y, Ishii M, Toda T, Ochiai W, Sugiyama K. Changes in the pharmacokinetics of digoxin in polyuria in streptozotocin-induced diabetic mice and lithium carbonate-treated mice. *Xenobiotica.* 2011; 41(6): 486-493. doi: 10.3109/00498254.2011.551848

77. Bargou RC, Jürchott K, Wagener C, Bergmann S, Metzner S, Bommert K, Mapara MY, Winzer KJ, Dietel M, Dörken B, Royer HD. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med.* 1997; 3(4): 447-450.

78. Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells. *J Biol Chem.* 1997; 272(24): 15174-15183. doi: 10.1074/jbc.272.24.15174

79. Lim JC, Kania KD, Wijesuriya H, Chawla S, Sethi JK, Pulaski L, Romero IA, Couraud PO, Weksler BB, Hladky SB,

Barrand MA. Activation of beta-catenin signalling by GSK-3 inhibition increases p-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *J Neurochem*. 2008; 106(4): 1855-1865. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05537.x

80. Yang JM, Vassil AD, Hait WN. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance (MDR1) gene through the Raf-MAPK pathway. *Mol Pharmacol*. 2001; 60(4): 674-680.

81. Lu F, Hou YQ, Song Y, Yuan ZJ. TFPI-2 Downregulates Multidrug Resistance Protein in 5-FU-Resistant Human Hepatocellular Carcinoma BEL-7402/5-FU Cells. *Anat Rec*. 2013; 296(1): 56-63. doi: 10.1002/ar.22611

82. Bark H, Choi CH. PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-kappaB. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 65(6): 1131-1136. doi: 10.1007/s00280-009-1121-7

83. Sui H, Cai GX, Pan SF, Deng WL, Wang YW, Chen ZS, Cai SJ, Zhu HR, Li Q. miR-200c attenuates P-gp mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(12): 3137-3151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167

84. Newman SA, Pan Y, Short JL, Nicolazzo JA. Assessing the Impact of Lithium Chloride on the Expression of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci*. 2017; 106(9): 2625-2631. doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.013

Сведения об авторах

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Information about the authors

Roman A. Bekker – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Bykov Yuriy Vitalievich – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Статья получена: 24.09.2018. Статья принята: 09.10.2018. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 24.09.2018. Accepted: 09.10.2018. Published: 26.04.2019.

Терапия шизоаффективного расстройства и параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения

Иванова Л.А.¹, Ворсина О.П.^{1,2}, Елисеева Т.А.³, Фролова К.А.³, Сапожникова Е.В.³

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ² ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер» (664022, г. Иркутск, ул. Сударева, 6, Россия); ³ ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1» (664059, г. Иркутск, Юбилейный, 11А, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Иванова Людмила Александровна, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Резюме

Обоснование. Использование в клинической практике современных атипичных антипсихотиков способствует успешной терапии шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Цель исследования: оценка эффективности терапии zipрасидоном у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения.

Методы. В исследование включены 22 человека, среди них с диагнозом «шизоаффективное расстройство» (ШАР, F25) – 14 (63,6 %) человек, «параноидная шизофрения, эпизодическое течение» (F20.x1) – 8 (36,4 %). Длительность терапии составила 42 дня. Оценка состояния пациентов проводилась с использованием психометрических шкал (PANSS, CGI-S, CGI-I), нежелательные явления регистрировались по шкале UKU.

Результаты. Число респондеров в результате терапии zipрасидоном составило 19 человек (86,3 %). По шкале CGI-S на конец терапии «пограничное состояние» отмечалось у 10 пациентов (52,6 %), лёгкая степень тяжести – у 3 (15,8 %), нормальное состояние – у 6 (31,6 %). По шкале CGI-I значительное улучшение выявлено у 10 пациентов (52,6 %), выраженное улучшение – у 9 пациентов (47,4 %). Из исследования были исключены 3 пациента с редукцией общего суммарного балла по шкале PANSS < 20 % от долевой нормы.

Антипсихотический эффект у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения проявился в виде редукции вербального галлюциноза, бреда, с последующими дистанцированным отношением к бывшим болезненным переживаниям, отмечены тимоаналептический и антиманиакальный эффекты. Среди нежелательных явлений лёгкой степени, не требующих отмены препарата, отмечены астения/слабость (15,8 %), сонливость/седация (15,8 %), нарушение концентрации внимания (10,5 %), ортостатическое головокружение (10,5 %), галакторея (5,3 %).

Заключение. Zipрасидон является эффективным антипсихотическим препаратом, уменьшает выраженность аффективной и негативной симптоматики, обладает безопасным профилем переносимости.

Ключевые слова: шизоаффективное расстройство, шизофрения, zipрасидон

Для цитирования: Иванова Л.А., Ворсина О.П., Елисеева Т.А., Фролова К.А., Сапожникова Е.В. Терапия шизоаффективного расстройства и параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.14

Therapy of Schizoaffective Disorder and Paranoid Schizophrenia with Episodic Course

Ivanova L.A.¹, Vorsina O.P.^{1,2}, Eliseeva T.A.³, Frolova K.A.³, Sapozhnikova E.V.³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk Regional Psychoneurologic Dispensary (ul. Sudareva 6, Irkutsk 664022, Russian Federation); ³ Irkutsk Regional Psychiatric Hospital N 1 (Yubileyniy 11A, Irkutsk 664059, Russian Federation)

Corresponding author: Lyudmila A. Ivanova, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Abstract

Background. The use of atypical antipsychotics in schizophrenia contributes to the reduction of psychotic, affective, negative and cognitive disorders.

Aims. To evaluate the effectiveness of ziprasidone therapy in patients with schizoaffective disorder and paranoid schizophrenia with episodic course.

Materials and methods. In accordance with ICD-10 there were 14 (63.6 %) people with schizoaffective disorder (F25), 8 (36.4 %) people with paranoid schizophrenia, episodic course (F20.x1). Treatment with ziprasidone lasted 42 days. The dose of ziprasidone in 6 patients (27.3 %) was 80 mg, in 10 patients (45.5 %) – 120 mg, in 6 patients (27.3 %) – 160 mg. Evaluation of the effectiveness of ziprasidone therapy was carried out using psychometric scales (PANSS, General clinical impression scale to assess the effectiveness of therapy – CGI-S, CGI-I), adverse events were registered with the UKU scale.

Results. The number of respondents was 19 (86.3 %) (reduction of the total score on the PANSS scale > 20 % of the pre-treatment level). Ziprasidone was effective in patients with schizoaffective disorder with a significant decrease in total score on PANSS subscales to the 14th day of therapy ($p < 0.05$), with paranoid schizophrenia with episodic course – by the 21st day ($p < 0.01$). According to the CGI-S scale at the end of therapy, “borderline condition” was observed in 10 patients (52.6 %), mild severity – in 3 (15.8 %), normal condition – in 6 (31.6 %). CGI-I scale showed a significant improvement in 10 patients (52.6 %), marked improvement – in 9 patients (47.4 %).

Among the mild adverse events that do not require discontinuation of the drug, we noted: weakness – in 3 patients (15.8 %), drowsiness – in 3 (15.8 %), impaired concentration – in 2 (10.5 %), orthostatic dizziness – in 2 (10.5 %), galactorrhea – in 1 (5.3 %).

Conclusions. Ziprasidone is an effective antipsychotic drug that has a safe tolerability profile. It can be used in patients with schizoaffective disorders and paranoid schizophrenia with episodic course.

Key words: schizoaffective disorder, schizophrenia, ziprasidone

For citation: Ivanova L.A., Vorsina O.P., Eliseeva T.A., Frolova K.A., Sapozhnikova E.V. Therapy of Schizoaffective Disorder and Paranoid Schizophrenia with Episodic Course. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.14

Шизофрения относится к наиболее распространённым психическим заболеваниям, сочетающим продуктивные, негативные, поведенческие и когнитивные нарушения [1]. Терапия шизофрении является сложной клинической, социальной и экономической проблемой [2]. Новое поколение атипичных антипсихотиков имеют существенные преимущества: эффективно купируют психотическую симптоматику, редуцируют аффективные, негативные и когнитивные расстройства при шизофрении [3].

Одним из представителей атипичных антипсихотиков является ziprasidon. Ziprasidon обладает высоким сродством к дофаминергическим (D2) и серотонинергическим (5HT2A) рецепторам, обеспечивает частичную блокаду обоих типов рецепторов, умеренно угнетает обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина [4, 5, 6]. Препарат эффективен при лечении острых психозов при шизофрении, шизоаффективном расстройстве, биполярном расстройстве [7, 8]. В отличие от традиционных нейролептиков ziprasidon характеризуется хорошей переносимостью, риск развития экстрапирамидных расстройств, седации, гиперпролактинемии сопоставим с плацебо [9, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии ziprasидоном у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Количество пациентов, включённых в исследование, составило 22 человека, из них женщин – 16 (72,7 %), мужчин – 6 (27,3 %). Средний возраст пациентов на момент обследования составил $35 \pm 1,7$ года. В соответствии с МКБ-10 (1994) больные распределились следующим образом: шизоаффективное расстройство (ШАР, F25) – 14 (63,6 %) человек, параноидная шизофрения, эпизодическое течение (F20.x1) – 8 (36,4 %) человек. Среди пациентов с ШАР диагностированы: депрессивный тип (F25.1) – 8 (57,1 %) человек, смешанный тип (F 25.2) – 4 (28,6 %) человека, маниакальный тип (F25.1) – 2 (14,3 %) человека. По количеству приступов больные с ШАР распределились следующим образом: 1 приступ – 8 (57,1 %) пациентов, 2 приступа – 4 (28,5 %) пациента, 3 приступа – 2 (14,3 %) пациента. У пациентов с параноидной шизофренией, эпизодическим течением, первый приступ был у 5 (62,5 %) больных, второй приступ – у 3 (37,5 %). Из исследования исключались пациенты с органическим поражением центральной нервной системы, деменцией, эпилепсией, аффективными расстройствами, алкоголизмом или наркоманией в анамнезе, тяжёлыми соматическими заболеваниями.

Исследование zipрасидона было открытое, неконтролируемое, проведено на базе ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1».

Длительность терапии составила 42 дня с гибким режимом дозирования в зависимости от структуры приступа. Доза zipрасидона у 6 пациентов (27,3 %) составила 80 мг, у 10 пациентов (45,5 %) – 120 мг, у 6 пациентов (27,3 %) – 160 мг.

Методы исследования: клинко-психопатологический, клинко-анамнестический. Все больные выражали добровольное информированное согласие на представление своих данных для научного исследования. Динамика состояния пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения, оценивалась на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й, 35-й и 42-й день от начала терапии zipрасидоном с использованием психометрических шкал (шкала оценки позитивных и негативных синдромов – PANSS, шкалы общего клинического впечатления для оценки результативности терапии – CGI-S, CGI-I), нежелательные явления регистрировались по шкале UKU. Критерием эффективности терапии zipрасидоном являлось снижение баллов по шкале PANSS на 20 % и более. Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми группами использовались: критерий Стьюдента; анализ динамики редукции баллов по шкалам – с использованием парного двухвыборочного t-теста для средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Число респондеров в результате терапии zipрасидоном составило 19 человек (86,3 %) соответствии со шкалой CGS в группе респондеров ($n = 19$) на конец терапии «пограничное состояние» отмечалось у 10 пациентов (52,6 %), лёгкая степень тяжести – у 6 (31,6 %), нормальное состояние – у 3 (15,8 %). По шкале CGI значительное улучшение выявлено у 10 пациентов (52,6 %), выраженное улучшение – у 9 пациентов (47,4 %).

Динамика редукции баллов по шкале PANSS шизоаффективного расстройства депрессивного, маниакального и смешанного типов в процессе терапии zipрасидоном представлена в таблице 1.

Статистически значимое снижение среднего суммарного балла по субшкалам позитивных, общих психопатологических синдромов и общего суммарного балла шкалы PANSS выявлено к 14-му дню терапии ($p < 0,05$) с увеличением значимости к 21-му дню терапии ($p < 0,01$). Статистически значимая редукция баллов по шкале негативных синдромов отмечена к 21-му дню терапии ($p < 0,05$). Редукция среднего общего балла по шкале PANSS составила 59 %.

Предикторами эффективности терапии zipрасидоном шизоаффективного расстройства депрессивного типа являются тревожный аффект в сочетании с идеаторной замедленностью («с трудом перевожу техническую

литературу с английского на русский»), вербальный галлюциноз (истинный и псевдогаллюцинаторный варианты), бред преследования («прослушивают, считают СМС-сообщения»), идеаторный вариант синдрома Кандинского – Клерамбо («могу читать чужие мысли»), синдром ложного узнавания («врач – просто прохожий, надевший белый халат»). При маниакальном типе ШАР зипрасидон был эффективен в случае маниакального аффекта («настроение «божественное»), ускоренного течения ассоциаций до «скачки идей», психомоторного возбуждения, вербального галлюциноза, бреда величия («я интересен своими нестандартными грандиозными идеями», «как губка впитываю всю информацию»), паранойяльного бреда («жене платят за мои коммерческие идеи по внедрению франшизы на территории Иркутской области»). Отмечена эффективность зипрасидона у пациентов со смешанным вариантом ШАР, представленного биполярными аффективными расстройствами с континуальной сменой аффекта и соответствующей (конгруэнтной) доминирующему аффекту содержанию продуктивной симптоматики. К примеру, маниакальный аффект с бредом интеллектуального воображения с фабулой обладания экстрасенсорными способностями («возможностью лечить людей своей энергетикой») сменяется депрессией с бредом преследования, вербальным галлюцинозом в виде звучания мыслей «преследователей». Терапевтическая динамика острого ШАР депрессивного, маниакального и смешанного типов под влиянием

терапии зипрасидоном выявлена со 2-й недели терапии в виде редукции вербального галлюциноза (псевдогаллюцинаторный и истинный его варианты), бреда. С 3-й недели терапии отмечается уменьшение проявлений синдрома психического автоматизма, нормализация настроения, возвращение чувства собственной активности («ранее был как под чьим-то влиянием»), восстановление предметной активности (помощь младшему медперсоналу в отделении), интереса к общению, чтению, планов на ближайшее будущее. Возможна психологизация причин возникновения психоза, либо формирование элементов резидуального бреда с последующим дистанцированным отношением к бывшим болезненным переживаниям.

Динамика среднего суммарного балла по субшкалам позитивных, негативных, общепсихопатологических синдромов и суммарная оценка шкалы PANSS у пациентов параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения (приступообразно-прогредиентная шизофрения в отечественной интерпретации) на этапе актуального приступа представлена в таблице 2.

Выявлено статистически значимое снижение суммарного балла по субшкалам позитивных, негативных, общепсихопатологических синдромов к третьей недели терапии ($p < 0,01$). Редукция среднего общего балла по шкале PANSS составила 38,4 %.

Предикторами эффективности терапии зипрасидоном у пациентов параноидной шизофренией с эпизодическим течением явились вербальный галлюциноз

Таблица 1
Динамика средних значений суммарного балла по шкале PANSS у пациентов с шизоаффективным расстройством
Table 1
Dynamics of average values of the total score on the PANSS scale in patients with schizoaffective disorder

День терапии	Шкала позитивных синдромов	p	Шкала негативных синдромов	p	Шкала общих психопатологических синдромов	p	Общий суммарный балл	p
До лечения	33,6 ± 8,1	–	30,3 ± 3,4	–	67,8 ± 9,1	–	130,7 ± 7,5	–
7-й	29,8 ± 7,8	–	28,9 ± 2,5	–	61,5 ± 8,4	–	118,4 ± 7,3	–
14-й	23,4 ± 3,4	< 0,05	24,7 ± 3,3	–	51,4 ± 4,2	< 0,05	98,5 ± 9,1	< 0,05
21-й	18,7 ± 5,1	< 0,01	20,3 ± 4,4	< 0,05	44,1 ± 7,8	< 0,01	82,7 ± 6,1	< 0,01
28-й	13,5 ± 3,3	< 0,01	17,4 ± 2,2	< 0,05	36,2 ± 4,4	< 0,01	66,2 ± 6,3	< 0,01
35-й	12,1 ± 2,7	< 0,01	15,7 ± 3,2	< 0,01	32,3 ± 3,9	< 0,01	59,1 ± 4,1	< 0,01
42-й	10,2 ± 1,1	< 0,01	14,9 ± 2,1	< 0,01	29,3 ± 3,7	< 0,01	54,1 ± 5,1	< 0,01

Таблица 2
Динамика средних значений суммарного балла по шкале PANSS у пациентов с параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения
Table 2
Dynamics of average values of the total score on the PANSS scale in patients with paranoid schizophrenia with episodic type of course

День терапии	Шкала позитивных синдромов	p	Шкала негативных синдромов	p	Шкала общих психопатологических синдромов	p	Общий суммарный балл	p
До лечения	34,4 ± 9,7	–	38,4 ± 3,5	–	79,5 ± 12,8	–	151,8 ± 3,2	–
7-й	33,7 ± 7,3	–	38,4 ± 3,5	–	78,4 ± 3,1	–	149,7 ± 1,1	–
14-й	30,1 ± 2,2	–	35,7 ± 1,9	–	75,5 ± 4,2	–	140,4 ± 2,6	–
21-й	24,7 ± 5,4	< 0,05	30,5 ± 4,1	< 0,05	64,8 ± 1,8	< 0,05	118,3 ± 4,7	< 0,01
28-й	20,8 ± 6,2	< 0,05	28,7 ± 3,8	< 0,05	61,4 ± 2,3	< 0,05	109,2 ± 2,7	< 0,01
35-й	20,8 ± 6,2	< 0,05	24,8 ± 2,7	< 0,01	54,3 ± 3,3	< 0,01	98,5 ± 2,2	< 0,01
42-й	19,3 ± 4,9	< 0,01	24,8 ± 2,7	< 0,01	50,7 ± 2,7	< 0,01	93,6 ± 3,4	< 0,01

(истинный и псевдогаллюцинаторный варианты), в том числе императивного содержания, бред преследования, физического воздействия, символического значения, мизомания; идеаторный вариант синдрома Кандинского – Клерамбо; субкататоническая симптоматика; элементы смешанной депрессивной симптоматики (сниженное настроение, ускоренное течение ассоциаций, бесфабульная тревога).

Положительная динамика терапии ziprasидоном у пациентов с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения, отмечена с 3-й недели терапии в виде снижения интенсивности вербального галлюциноза («голоса» чуть слышны, их дистанцирование, звучание «голосов» в виде шума). С 4-й недели терапии выявлена редукция синдрома психического автоматизма, дезактуализация бреда, уменьшение негативных проявлений (соблюдение гигиенических процедур, опрятность в одежде), уменьшение аффективной окраски бредовых идей, редукция вербального галлюциноза или периодичность и неотчётливое звучание «голосов». Пациенты возобновляли уход за внешним видом, общались с другими больными, участвовали в трудовой деятельности отделения.

Среди респондеров частота нежелательных явлений лёгкой степени при терапии ziprasидоном у пациентов с приступом шизоаффективного расстройства и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения, не требующих отмены препарата, выявлены у 5 пациентов (26,3 %). Среди нежелательных явлений в соответствии со шкалой UKU у больных обеих групп отмечены астения/слабость – 3 пациента (15,8 %), сонливость/седация – 3 пациента (15,8 %), нарушение концентрации внимания, ортостатическое головокружение – по 2 пациента (10,5 %), галакторея – 1 пациент (5,3 %).

Из исследования были исключены 3 пациента (два из них с параноидной шизофренией и один пациент с ШАР) в связи с неэффективностью терапии ziprasидоном в дозе 160 мг/сут. и редукцией общего суммарного балла по шкале PANSS < 20 % от долейного уровня. Ziprasидон оказался неэффективен при шизоаффективном расстройстве в случае вербального галлюциноза («разговаривала с Богом»), бреда интеллектуального воображения («я всё знаю, как должно быть»), бреда воздействия («ощущаю энергетическое воздействие и связь с сестрой»), депрессивного аффекта (смешанная депрессия с ускоренным течением ассоциаций). У пациента с параноидной шизофренией при приёме 160 мг стойкими оставались идеаторный вариант синдрома психического автоматизма, вербальный галлюциноз, висцеральные галлюцинации в кардиальной области («в области сердца стоят «штучки», давят и вызывают зуд»), паранойальный бред («обо мне шепчутся, готовят заговор»), агрессивное поведение в адрес окружающих. В третьем наблюдении на 2-й неделе терапии ziprasидоном 80 мг отмечалась трансформация галлюцинаторно-бредовой структуры приступа с субкататонической симптоматикой в кататонический ступор с эпизодами истинного онейроида.

В результате терапии ziprasидоном отмечена более быстрая редукция суммарного балла шкалы PANSS у пациентов с шизоаффективным расстройством со 2-й недели терапии ziprasидоном ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения – с 3-й недели терапии ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило эффективность ziprasидона у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения. Число респондеров составило 19 человек из 22 (86,4 %) с редукцией общего суммарного балла по шкале PANSS > 20 % от долейного уровня. Отмечена более быстрая редукция суммарного балла шкалы PANSS у пациентов с шизоаффективным расстройством со 2-й недели терапии ziprasидоном ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с параноидной шизофренией с 3-й недели терапии ($p < 0,01$). В соответствии со шкалой CGI в группе респондеров значительное улучшение отмечено у 10 пациентов (52,6 %), выраженное улучшение – у 9 пациентов (47,4 %).

Предикторами эффективности терапии ziprasидоном шизоаффективного расстройства (ШАР) явились: полиморфная структура приступа, представленная вербальным галлюцинозом (истинный и псевдогаллюцинаторный его варианты) в сочетании с бредовым эпизодом с различной фабулой и аффективными расстройствами, конгруэнтными психотическим переживаниям.

Среди пациентов с параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения эффективной оказалась терапия ziprasидоном в случае галлюцинаторно-бредовой структуры приступа (вербальный галлюциноз в виде истинного и псевдогаллюцинаторного вариантов, в том числе императивного содержания, бред преследования, физического воздействия, символического значения, мизомания); идеаторный вариант синдрома Кандинского – Клерамбо; субкататоническая симптоматика, элементы смешанной депрессивной симптоматики (сниженное настроение, ускоренное течение ассоциаций, бесфабульная тревога).

Таким образом, ziprasидон является эффективным антипсихотическим препаратом, редуцирует продуктивную симптоматику уже на 2-й неделе терапии, уменьшает выраженность аффективной и негативной симптоматики, обладает безопасным профилем переносимости, что позволяет успешно его использовать у пациентов с шизоаффективным расстройством и параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). М.: БИНОМ; 2012.
2. Wilson M, Pepper D, Currier G. Intramuscular ziprasidone: influence of alcohol and benzodiazepines on vital signs in the emergency setting. *J Emerg Med.* 2013; 45(6): 901-908. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.07.020.
3. Морозов П.В. Зелдокс (ziprasидон) – новый атипичный нейролептик. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 7(5): 264-268.
4. Медведев В.Э., Сюняков Т.С. Ziprasидон для внутримышечного введения: опыт и возможности применения в психиатрии. *Современная терапия психических расстройств.* 2017; (1): 45-52. doi: 10.21265/PSYPH.2017.40.4987.
5. Kaengkan P, Baek SE, Kim JY, Kam KY, Do BR, Lee ES, Kang SG. Administration of mesenchymal stem cells and ziprasidone enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats. *Mol Cells.* 2013; 36(6): 534-541. doi: 10.1007/s10059-013-0235-2.

6. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 216(4): 451-473. doi: 10.1007/s00213-011-2247-y.

7. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Сюняков Т.С. Зипрасидон: баланс между эффектами, эффективностью и переносимостью. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2016; (4): 52-62.

8. Mestre T, Zurowski M, Fox S. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22(4): 411-421. doi: 10.1517/13543784.2013.769957.

9. Benninghoff J, Grunze H, Schindler C, Genius J, Schloesser R, Van der Ven A, Dehning S, Wiltfang J, Möller HJ, Rujescu D. Ziprasidone – not haloperidol – induces more de-novo neurogenesis of adult neural stem cells derived from murine hippocampus. *Pharmacopsychiatry*. 2013; 46(1): 10-15. doi: 10.1055/s-0032-1311607.

10. Park SW, Lee CH, Lee JG, Lee SJ, Kim NR, Choi SM, Kim YH. Differential effects of ziprasidone and haloperidol on immobilization stress-induced mRNA BDNF expression in the hippocampus and neocortex of rats. *J Psychiatr Res*. 2009; 43(3): 274-281. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.010.

REFERENCES

1. Mosolov SN. *Biological methods of therapy of mental disorders (evidence-based medicine – to clinical practice)*. M.: BINOM; 2012. (In Russ.)

2. Wilson M, Pepper D, Currier G. Intramuscular ziprasidone: influence of alcohol and benzodiazepines on vital signs in the emergency setting. *J Emerg Med*. 2013; 45(6): 901-908. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.07.020

3. Morozov PV. Zeldox (ziprasidone) – a new atypical neuroleptic. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005; 7(5): 264-268. (In Russ.)

4. Medvedev VE, Syunyakov TS. Ziprasidone for intramuscular administration: experience and possibilities of application in psychiatry. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2017; 1: 45-52. doi: 10.21265/PSYPH.2017.40.4987 (In Russ.)

5. Kaengkan P, Baek SE, Kim JY, Kam KY, Do BR, Lee ES, Kang SG. Administration of mesenchymal stem cells and ziprasidone enhanced amelioration of ischemic brain damage in rats. *Mol Cells*. 2013; 36(6): 534-541. doi: 10.1007/s10059-013-0235-2

6. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 216(4): 451-473. doi: 10.1007/s00213-011-2247-y

7. Bykov YuV, Bekker RA, Syunyakov TS. Ziprasidone: the balance between the effects, effectiveness and tolerability. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2016; (4): 52-62. (In Russ.)

8. Mestre T, Zurowski M, Fox S. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22(4): 411-421. doi: 10.1517/13543784.2013.769957

9. Benninghoff J, Grunze H, Schindler C, Genius J, Schloesser R, Van der Ven A, Dehning S, Wiltfang J, Möller HJ, Rujescu D. Ziprasidone – not haloperidol – induces more de-novo neurogenesis of adult neural stem cells derived from murine hippocampus. *Pharmacopsychiatry*. 2013; 46(1): 10-15. doi: 10.1055/s-0032-1311607

10. Park SW, Lee CH, Lee JG, Lee SJ, Kim NR, Choi SM, Kim YH. Differential effects of ziprasidone and haloperidol on immobilization stress-induced mRNA BDNF expression in the hippocampus and neocortex of rats. *J Psychiatr Res*. 2009; 43(3): 274-281. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.010

Сведения об авторах

Иванова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Ворсина Ольга Петровна – доктор медицинских наук, главный внештатный психиатр-эксперт, Министерство здравоохранения Иркутской области; заместитель главного врача по лечебной работе, ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер»; доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ovorsina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1645-2717>

Елисеева Татьяна Александровна – заведующая отделением № 6, ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1», e-mail: pantelev_1983@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1343-2788>

Фролова Катерина Аркадьевна – заведующая отделением № 2, ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1», e-mail: keys@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8440-9406>

Сапожникова Елена Викторовна – заведующая отделением № 14, ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1», e-mail: SapozhEV@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-029X>

Information about the authors

Ludmila A. Ivanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Psychiatry and Narcology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Olga P. Vorsina – Dr.Sc. (Med.), Chief External Expert-Psychiatrist, Ministry of Health of the Irkutsk Region; Deputy Chief Physician for Medical Work, Irkutsk Regional Psychoneurologic Dispensary; Associate Professor of the Department of Psychiatry And Narcology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: ovorsina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1645-2717>

Tatiana A. Elisseeva – Head of the Department N 6, Irkutsk Regional Psychiatric Hospital N 1, e-mail: pantelev_1983@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1343-2788>

Katerina A. Frolova – Head of the Department N 2, Irkutsk Regional Psychiatric Hospital N 1, e-mail: keys@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8440-9406>

Elena V. Sapozhnikova – Head of the Department N 14, Irkutsk Regional Psychiatric Hospital N 1, SapozhEV@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-029X>

Статья получена: 26.10.2018. Статья принята: 28.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 26.10.2018. Accepted: 28.02.2019. Published: 26.04.2019.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.15

Изучение нейропротективного действия экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) *in vitro*

Жалсрай А. ¹, Санжиева Л.Ц. ²

¹ Институт традиционной медицины и технологии (210646, г. Улан-Батор, ул. Чингисхана, 214, Монголия); ² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова» (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Санжиева Людмила Цымпиловна, e-mail: ltssanzh@gmail.com

Резюме

Целью данного исследования было изучение нейропротекторного действия экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.). Количественное определение суммарного алкалоида из экстракта Чистотела большого проводили методом титрования. Экстракт чистотела большого продемонстрировал значительное ингибирование свободных липидных радикалов в ESR-анализе, но не уменьшал образование гидроксильных радикалов. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) свободных липидных радикалов экстрактом составила 2,96 мг/мл, тогда как для гидроксильных радикалов она составила 55,13 мг/мл. Также оценено защитное действие экстракта чистотела большого против митохондриальной дисфункции, вызванной 100 мкМ малондальдегида, в изолированных митохондриях клеток головного мозга. Экстракт чистотела большого в концентрациях 12 и 25 мг/мл достоверно увеличивал пониженный уровень комплекса I, что указывает на проявление его антиоксидантного действия. Но при этом экстракт не влиял на пониженный уровень активности энзимов электронтранспортной цепи митохондрий (комплекс II и малатдегидрогеназы МДГ), вызванный 100 мкМ малондальдегида. Также мы изучили защитное действие экстракта против нейротоксичности, вызванной перекисью водорода (H_2O_2) в культивированных кортикальных нейронах. Показано, что экстракт чистотела большого в концентрациях от 0,05 до 0,5 мг/мл достоверно снижает гибель нейронов, вызванную токсическим действием перекиси водорода (100 мкМ, H_2O_2).

При определении механизма действия использовался люциферазный тест ARE-luc. Было показано, что экстракт активирует ARE-зависимую экспрессию генов, но не влияет на пониженный уровень NF-E2-зависимого фактора 2 (Nrf2).

Можно предположить, что экстракт чистотела большого оказывает нейрозащитное действие, активируя ARE-зависимый сигнальный путь.

Ключевые слова: чистотел большой, нейропротективное действие, антиоксидант-респонсивный элемент

Для цитирования: Жалсрай А., Санжиева Л.Ц. Изучение нейропротективного действия экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) *in vitro*. Acta biomedica scientifica. 2019; 4(2), 108-115. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.15

The Study of the Neuroprotective Effect of the Extract from *Chelidonium Majus* L. *in Vitro*

Zhalsrai A. ¹, Sanzhieva L.Ts. ²

¹ Institute of Traditional Medicine and Technology (ul. Genghis Khan 214, Ulaanbaatar 210646, Mongolia); ²Banzarov Buryat State University (ul. Smolina 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation)

Corresponding author: Lyudmila Ts. Sanzhieva, e-mail: ltssanzh@gmail.com

Abstract

The protection of neurons from damage and death is an important challenge in the development of treatment of brain ischemia and neurodegenerative diseases. This study aims to investigate protective effect of the extract prepared from *Chelidonium majus*, which contains total alkaloids. In the present study, we examined antioxidant activity of total alkaloids from *Chelidonium majus* *in vitro*. Hydroxyl radical and lipid radicals were detected using spin trapping agents with ESR spectrometer. *Chelidonium majus* extract exhibited dose-dependent scavenging effects on lipid radicals. Half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of the extract was 2.96 mg/ml, whereas for hydroxyl radicals it was 55.13 mg/ml. These results showed that extract of *Chelidonium majus* is partly inhibited free radicals.

Antioxidant effects of this extract were further demonstrated by protecting enzyme activity of the mitochondrial respiratory electron transport chain (complex I) in isolated brain mitochondrial dysfunction induced by MDA. However, it did not change the decreased level of complex II, and malate dehydrogenase (MDH) in a concentration of 12 and 25 mg/ml.

*Here, we examined the neuroprotective effect of the extract from *Chelidonium majus* against oxidative stress in cultured cortical neurons, using MTT. We found that pretreatment with the extract of *Chelidonium majus* (0.05 and 0.5 mg/ml) significantly inhibited H_2O_2 -induced cell death in cortical neurons.*

*Furthermore, the use of a luciferase reporter (ARE-luc) assay showed that extract from *Chelidonium majus* activates protective signaling pathway in primary cortical neurons through ARE/Nrf2 pathway.*

*Together, this suggests that total alkaloids from *Chelidonium majus* may be neuroprotective by increasing anti-oxidant gene expression.*

Key words: *Chelidonium majus* L, neuroprotection effects, antioxidant responsive elements

For citation: Zhalsrai A., Sanzhieva L.Ts. The study of the neuroprotective effect of the extract from *Chelidonium majus* L. *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 108-115. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.15

Чистотел большой *Chelidonium majus* L. – многолетнее травянистое растение, принадлежащее семейству маковых (*Papaveraceae*). Трава чистотела большого содержит три типа бензилизохинолин-алкалоидов, сапонины, витамины, органические кислоты и эфирные масла [1]. Чистотел большой широко используется в народной медицине европейских и азиатских стран, особенно, в традиционной китайской медицине [1]. Экстракт чистотела большого обладает сильным антиоксидантным, антипролиферативным, а также противораковым и генотоксическим действием [2]. Алкалоиды и флавоноиды чистотела большого, благодаря своим антиоксидантным свойствам, могут оказать хемозащитное и цитотоксическое действие, вызывая апоптоз [3], уменьшают число повреждённых клеток и подавляют активность аминотрансферазы, вызванной р-DAB [4, 5]. Несмотря на широкое терапевтическое применение чистотела большого, его эффекты довольно противоречивы и поэтому, действие экстракта нуждается в детальных исследованиях.

Одним из механизмов защиты при оксидативном стрессе является антиоксидант-респонсивный элемент (ARE). ARE также известен как активатор цисрегуляторной последовательности в участках промотора генов, кодирующих защитные белки [6]. В научной литературе описан широкий спектр различных индукторов транскрипции генов, регулируемых ARE: прежде всего это хинон-оксидоредуктаза-1 и антиоксидантные энзимы. Гены, отвечающие за антиоксидантную защиту, регулируются через транскрипционный NF-E2-зависимый фактор 2 (Nrf2). В норме Nrf2 находится в цитоплазме в виде комплекса с белком Keap1. В ответ на окислительный стресс Cys-остатки в Keap1 окисляются, Nrf2 высвобождается, транслоцируется в ядро и связывается с ARE-содержащими промоторами генов [7]. Хотя окислительный стресс в цитоплазме способствует активации Nrf2, но окислительные условия в ядре ингибируют связывание Nrf2 с ARE [8].

Целью настоящего исследования явилось выяснение нейропротективного действия экстракта чистотела большого и оценка его влияния на антиоксидант-респонсивный элемент (ARE).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали половозрелых крыс линии Wistar весом 200–250 г, мышей линии Wistar 20–25 г из вивария Института Традиционной Медицины и Технологии при Министерстве Образования Монголии. Крыс содержали по восемь особей в клетке. Все животные находились в контролируемых условиях (суточный цикл состоял из 12 часов дня и 12 часов ночи).

Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского

сообщества (86/609EC) и одобренных Комитетом по медицинской этике в соответствии с положением Института TMT Министерства Образования о работе с экспериментальными животными.

В работе были использованы следующие препараты:

Фактор Ха быка, NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂, KH₂PO₄, HEPES, глюкоза, глутамат, поли-D-лизин, гелданамицин, MTT (3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide), ЭГТА, 2-APB, дантролен, иономицин, тетродотоксин, ФМCF, ARAC, «TritonX-100» (Sigma, USA); NF-kBp65 total kit ELISA (Biosource). Набор для анализа гена двойной люциферазы Dual-Glo был приобретён в Promega, (Promega, Madison, WI, USA). tBHQ и все другие реагенты приобретены у Sigma-Aldrich (Poole, UK).

Конструкции плазмид: pR BGP2 и Nrf2 плазмиды были любезно предоставлены профессором Ken Itoh (Университет Цукуба, Япония). Renilla (pRL-TK) плазмиды приобретены в Promega.

Приготовление экстракта

0,5 кг измельчённой надземной части чистотела большого замачивали в 0,5 л 1%-ного раствора аммиака, закрывали пробкой и выдерживали в течение 15 минут. Затем прибавляли 2 л хлороформа, интенсивно перемешивали и оставляли на 17 часов при комнатной температуре для экстракции, после чего фильтровали через тампон из стекловаты [9]. К полученному экстракту добавляли 0,5 л 5%-ного раствора соляной кислоты. Используемые растворители и соляная кислота взаимно-нерастворимы, поэтому формируется чёткая граница раздела фаз в растворе. Сосуды со смесями экстрактов и соляной кислотой энергично встряхивали в течение часа. Алкалоиды переходят из экстракта в раствор соляной кислоты и там аккумулируются. Для отделения алкалоидов от кислоты использовался традиционный метод обратного перевода алкалоидов в форму свободных оснований. Для этого солянокислая фракция подщелачивалась 10%-ным раствором едкого натра до pH10 (значение pH определялось по индикаторной бумаге) и к ней добавляли 1 л хлороформа. Содержимое сосуда энергично встряхивалось в течение 1 часа, после чего хлороформная фракция отделялась с помощью делительной воронки. Этот раствор алкалоидов упаривался в роторном испарителе (40–50 °C), а сухой остаток растворялся в 20–100 мл этанола. Такой препарат суммы алкалоидов использовался для дальнейших исследований.

Количественное определение алкалоида проводили методом титрования [10]. 1 г вещества переносили в стакан для титрования последовательно с помощью 5 мл хлороформа, 10 мл ледяной уксусной кислоты, 10 мл ацетонитрила и титровали потенциометрически раствором хлорной кислоты (0,05 моль/л). Содержание суммы алкалоидов в пересчёте на хелидонин составляло 1,9 %.

Содержание суммы алкалоидов в пересчёте на хелидонин (абсолютно сухого вещества) в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \times 0,01765 \times 100 \times 100 \times 80}{m \times (100 - W) \times 50}$$

где: 0,01765 – количество суммы алкалоидов в пересчёте на хелидонин, соответствующее 1 мл раствора хлорной кислоты (0,05 моль/л), в граммах; V – объём хлорной кислоты (0,05 моль/л), пошедшей на титрование суммы алкалоидов, в миллилитрах; V₁ – объём хлорной кислоты (0,05 моль/л), пошедшей на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах; m – масса сырья в граммах; W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Полученные водно-спиртовые экстракты выпаривали под вакуумом до густого остатка и оставляли в холодильнике (–80 °C) до использования.

Определение флавоноидов и алкалоидов проводили методом тонкоструйной хроматографии. Для определения алкалоидов использовали смеси (4:3:2) хлороформ : метанол : вода в качестве элюента и спрей хлорида алюминия. Для флавоноидов использовали смеси (30:10:15) этилацетат : муравьиная кислота : уксусная кислота в качестве элюента 365 нм.

Выделение и культивирование нейронов коры головного мозга

Исследования проводили на первичных 3-дневных культурах нейронов коры (3–5-дневных). Суспензию клеток (10⁶ клеток/мл) получали по методу, описанному T. Numakawa et al. [10]. Кору извлекали из обоих полушарий мозга новорождённых крысят линии Wistar (не старше 24 часов), под микроскопом отделяли кору от мозговых оболочек и сосудов, измельчали и инкубировали в течение 15 мин в Ca²⁺- и Mg²⁺-сбалансированном солевом растворе Хэнка (Invitrogen), содержащем 0,1 % папаина. Затем клетки подвергали диссоциации, суспензию фильтровали и центрифугировали при 4° C, 15000 об./мин в течение 5 минут. Осторожно удаляли супернатант. Ресуспендировали осадок в охлаждённом фосфатном буфере Дульбекко (DMEM/F12) 1:1, 10%-ной фетальной лошадиной сыворотки (Sigma, MO, США), 25 mM глюкозы, 10 mM HEPES (Sigma), 2 mM глутамин (Biosource International, CA, США) 100 ME/мл пенициллина и 0,1 мг/мл стрептомицина. Суспензию клеток высевали во флаконы (15 мл), покрытые поли-D-лизином, при концентрации 10⁶ клеток/мл. Помещали в инкубатор при температуре 35,5 °C.

МТТ тест (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолия)

Нейроны получали из коры мозга новорождённых крыс (1–2 суток), а эксперименты проводились на 2–3-суточных культурах. Клетки оценивали через 6 часов после стимуляции H₂O₂. Количественно гибель клеток оценивали, используя общепринятые тесты по интенсивности превращения 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолия бромид (МТТ) в формазан. МТТ добавляли в культурную среду до конечной концентрации 1 мг/мл, инкубировали клетки 2 часа при 37 °C. Затем среду отбирали и добавляли 150 мкл МТТ буфера для растворения формазанов, инкубировали при комнатной температуре в течение 4 часов до полного растворения кристаллов, затем перевели в 96-луночные микропланшеты. Оптическую плотность измеряли при

350 нм. Оценивали результаты в процентах по отношению к контролю.

Анализ гена двойной люциферазы.

Трансфекция люциферазы

Трансфекцию плазмид в нейроны проводили как описано Bahia [11]. Нейроны, выращенные в 24-луночных планшетах подвергали трансфекции, используя реагенты трансфекции: pRBGP2, pARE-luc репортёры плазмид и контрольной плазмиды люциферазы renilla, чтобы определить эффективность трансфекции. Кодирующий pRBGP2 или pARE-luc репортёр плазмид смешивали с 10 мкл реагента в течение 15 минут, затем добавляли к нейронам. После 2-часового инкубационного периода заменяли среду на свежую. Использовали 0,5 мкг DNA/well и 0,5 мкл Lipofect AMINE 2000 согласно инструкции производителя.

После трансфекции к нейронам, выращенным в 24-луночных планшетах, в инкубационную среду добавляли трет-бутилгидрохинон (tBHQ) или экстракт чистотела большого и инкубировали в течении 24 часов. Затем инкубационную среду удаляли аспирацией и добавляли 20 мкл глолизис-буфера и инкубировали в течение 10 мин. Клеточный лизат переносили на 96-луночный планшет (Sigma-Aldrich). Активность люциферазы renilla вырабатывали контрольной плазмидой тимидинкиназы (pRL-TK; Promega, Madison, WI) и тестировали, добавляя 20 мкл двойной Гло-Стоп и Гло-субстрат, содержащий стоп-раствор для люциферазы светлячков (firefly), и измеряли активность люциферазы на люминометре TD-20 (Turner Design). Активность люциферазы Firefly нормализовали относительно активности Renilla. Среднее и его стандартную ошибку подсчитывали для пяти независимых повторений. Активность люциферазы выражали в виде соотношения «плазида светлячка : плазида люциферазы renilla».

Приготовление митохондрий

В экспериментах использовались крысы-самцы линии Sprague-Dawley, содержащиеся в условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Митохондрии извлекали по методу J. Long [12, 13]. Крыс декапитировали и мозг быстро вынимали, промывали для выделения митохондрий на среде: 0,25 M сахарозы, 10 mM трис-HCl буфера, 0,5 mM этилендиамин-тетраакусной кислоты (EDTA), pH 7.4. Измельченные тканые гомогенизировали в том же буфере гомогенизатором с тефлоновым пестиком. Ядерную фракцию из гомогената мозга в различных тканях выделяли центрифугированием при 800–1000 g в течение 10 мин. Затем брали супернатант и центрифугировали ещё раз при 10000 g в течение 10 мин и выделяли митохондрии мозга. Осадок митохондрий суспендировали в среде выделения и промывали 2 раза. Концентрацию митохондриального белка определяли по методу Лоури [14].

Образцы с МДА или без МДА инкубировали с экстрактом чистотела большого в различных концентрациях в течение часа.

Анализ активности митохондриальных ферментов

Для анализа активности митохондриальных ферментов, митохондрии (500 мкг/мл) растворяли в различных буферах в зависимости от фермента и доводили до конечной концентрации. МДА с экстрактом инкубировали в течение 30 мин, при 37 °C измеряли на спектрометре [12, 15].

Инкубационная смесь для определения активности комплекса I (NADH-CoQ oxidoreductase) содержала следующий состав: 0,5 мМ трис-HCl, pH 8.1, 25 мкг/мл митохондрий, 1 % BSA, 10 мкМ антимицин А, 2 мМ NaNO₃, 0,5 мМ коэнзим Q1 в конечной концентрации. Об активности комплекса I (NADH-CoQ oxidoreductase) судили по убыли DCPIP. Время инкубации смеси – 30 мин при температуре 37 °С. Реакцию начинали добавлением 200 мМ NADH и сканировали при длине волны $\lambda = 600$ нм в течение 2 минут [12].

Реакционный буфер для определения активности комплекса II (Succinate-CoQ oxidoreductase) имел следующий состав: 0,5 М фосфатный буфер, pH 7.8, 1 % BSA, 10 мкМ антимицин А, 2 мМ NaNO₃, 0,5 мМ коэнзим Q1, 25 мкг/мл митохондрий в конечной концентрации. Реакции начинали после добавления 10 мМ сукцината (succinate) и сканировали при длине волны $\lambda = 600$ нм в течение 2 мин при 30 °С [15].

Состав реакционного буфера для определения малатдегидрогеназы МДГ (malat dehydrogenase, MDH) на спектрометре был следующим: NAD⁺ 2,5 мМ, Малат 75 мМ, 10х (0,35 KH₂PO₄, 50 мМ MgCl₂, 20 мМ NaNO₃, 5 мМ EDTA, pH 7.25) и 25 мкг/мл в конечной концентрации с и без МДА и экстракта. Реакции начинали после добавления 25 мМ никотинамидадениндинуклеода (NAD⁺) и регистрировали максимальную NADH-оксидазную активность при длине волны $\lambda = 340$ нм [15].

Регистрация митохондриального мембранного потенциала (Дф)

Регистрацию трансмембранного потенциала измеряли по флуоресценции в двухволновом режиме при длинах волн 590 и 530 нм по методу [16]. Измерения проводили в реакционной среде, содержащей 0,25 М сахарозы, 10 мМ трис-HCl буфера, 0,5 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), pH 7.4 и добавляли краситель JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензими-дазолкарбоцианин иодид/хлорид). JC-1 является катионным красителем, поглощение которого митохондриями напрямую связано с величиной митохондриального мембранного потенциала. Митохондриальную суспензию разбавляли буфером JC-1 до 0,5 мкг/мл. Образцы с МДА или без МДА инкубировали с экстрактом *Chelidonium majus* L. (CH) в различных концентрациях в течение 30 мин. Затем к гомогенату добавляли 1,5 мкг/мл свежеприготовленного раствора флюорохрома JC-1 и инкубировали при температуре 37 °С в течение 30 мин. В качестве контроля использовали гомогенаты, не обработанные экстрактом CH и МДА. Затем митохондрии дважды отмывали буфером и измеряли интенсивность флуоресценции. Мембранный потенциал митохондрий выражали соотношением интенсивности флуоресценции между двух областей спектра $\lambda = 590$ нм и $\lambda = 530$ нм.

Электронный спиновый резонанс (ESR)

Измерение гидроксильных и липидных радикалов проводили методом электронного спинового резонанса (ESR-анализа) [17, 18]. Для обнаружения гидроксильных радикалов использовали 50 мкЛ реакционный смеси в качестве спиновых ловушек, содержащий 100 мМ 5,5-диметил-1-пирролин-N-оксида (DMPO), 100 мМ пероксида водорода (H₂O₂), 0,3 мМ Fe(II)/0,15 мМ диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) и

30 мкЛ экстракта. Реакция была инициирована 0,3 мМ Fe(II)/0,15 мМ DTPA, и затем через 5 мин регистрировали электронный спиновый резонанс. Для регистрации липидных радикалов использовали 50 мкЛ реакционной смеси в качестве спиновых ловушек, содержащей 100 мМ N-трет-бутил- α -фенилнитрона (POBN), 20 мМ (SDS), 40 мМ линолевой кислоты (LA), 0,11 мМ Cu²⁺, 0,1 М H₂O₂, 20 мМ натрий-фосфатного буфера (PBS) и 20 мкЛ вещества. Реакцию инициировали медью (Cu²⁺), через 5 мин после добавления смеси регистрировали электронный спиновый резонанс.

Статистическая обработка данных

Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SD трёх независимых экспериментов, достоверность отличий определяли по критерию АНОВА. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние экстракта на липидные и гидроксильные радикалы

Экстракт чистотела большого (ЧБ) продемонстрировал значительное ингибирование свободных липидных радикалов в ESR-анализе. Ингибирующий эффект экстракта ЧБ обнаруживался в широком спектре концентраций от 0,62 до 20 мг/мл. Максимальное 89,04%-ное ингибирование свободных радикалов было обнаружено в концентрации 20 мг/мл. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) экстракта свободных липидных радикалов составила 2,96 мг/мл. Эти результаты указывают на то, что экстракт ЧБ содержит биоактивный элемент с низким молекулярным весом, который может способствовать выживаемости нейронов, уменьшая свободные липидные радикалы, индуцированные инсультом (рис. 1).

Однако, экстракт чистотела большого довольно слабо воздействовал на гидроксильные радикалы, в концентрации 17–25 мг/мл он ингибировал гидроксильные радикалы на 6–10 %. В высокой концентрации (50 мг/мл) ингибировал гидроксильные радикалы на 40 %. Поэтому концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) экстракта ЧБ составила 35,17 мг/мл.

Исследование нейропротекторного действия ЧБ на уровень митохондриальных дисфункций, вызванных МДА

Способность экстракта чистотела большого уменьшать образование свободных липидных радикалов возможно связано с защитным действием экстракта. Чтобы оценить протекторное действие экстракта чистотела большого мы провели следующий тест. Изолированные митохондрии клеток мозга подвергли токсикации 100 мкМ МДА, индуцируя уменьшение уровня I и II комплексов активации электронно-транспортной цепи *in vitro* по сравнению с контрольными группами, не подвергнутыми токсикации МДА.

Экстракты ЧБ в концентрации 6 и 12 мг/мл не влияли на уменьшение уровня комплексов I и II, вызванного МДА. Хотя экстракт в высокой концентрации (25 мг/мл) достоверно увеличивал уровень комплекса I, но поддерживал инактивацию комплекса II, индуцированную 100 мкМ малондиальдегида (МДА). Более того экстракт ЧБ не влиял на уровень инактивации МДГ (MDH), вызванной 100 мкМ малондиальдегида.

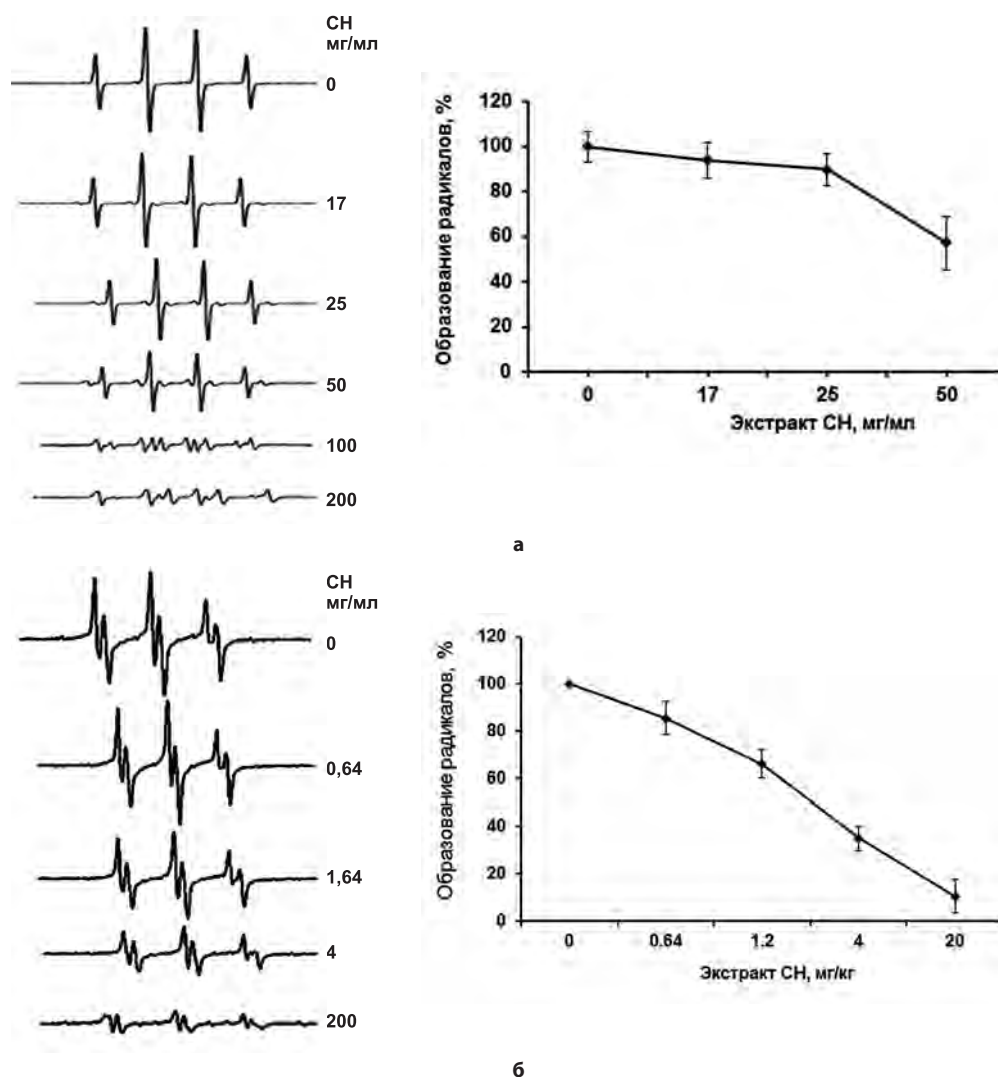


Рис. 1. Влияние экстракта чистотела большого на образование свободных радикалов: а – обнаружение липидных и гидроксильных радикалов с помощью электронного спинного резонанса (ESR); б – количественный результат гидроксильных радикалов.

Fig. 1. Effect of the *Chelidonium majus* extract on the formation of free radicals: a – detection of lipid and hydroxyl radicals using electron spin resonance (ESR); б – quantitative result of hydroxyl radicals.

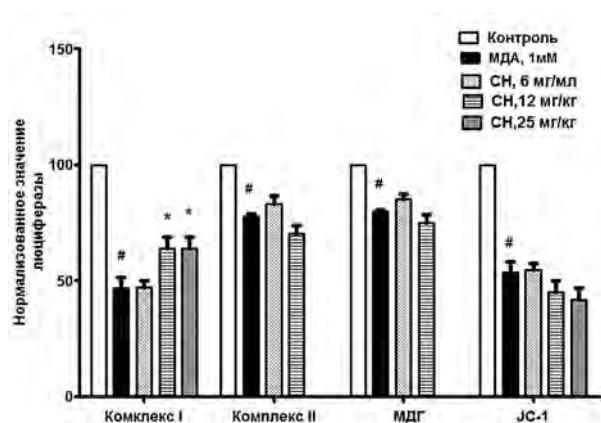


Рис. 2. Влияние экстракта на МДА-индуцированную инактивацию митохондриальных ферментов. * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Fig. 2. Effect of *Chelidonium majus* extract on MDA-induced mitochondrial dysfunction in isolated mitochondria of rat brain. * – statistically significant differences between groups ($p < 0.05$).

Изучение действия экстракта ЧБ на выживаемость нейронов и влияния на ARE-зависимую экспрессию кортикальных нейронов

Мы исследовали влияние экстракта ЧБ на выживаемость культивируемых кортикальных и striatum нейронов мозга крысы в условиях интоксикации 100 мкМ перекисью водорода (H_2O_2). Кортикальные нейроны инкубировали с экстрактом ЧБ в течение 24 часов и через 6 часов после действия 100 мкМ H_2O_2 оценивали гибель клеток. Показано, что экстракт ЧБ в концентрациях от 0,05 до 0,5 мг/мл достоверно снижает гибель нейронов, вызванную токсическим действием перекиси водорода (H_2O_2). Максимальную выживаемость кортикальных нейронов при эксайтотоксичности наблюдали при действии 0,05 мг/мл экстракта ЧБ. Обнаружено, что экстракт ЧБ только в концентрации 0,5 мг/мл защищал нейроны от гибели, индуцированной перекисью водорода (рис. 3).

Чтобы определить механизм нейропротективного действия экстракта ЧБ мы изучили его возможное влияние на ARE сигнальный путь, используя тест на

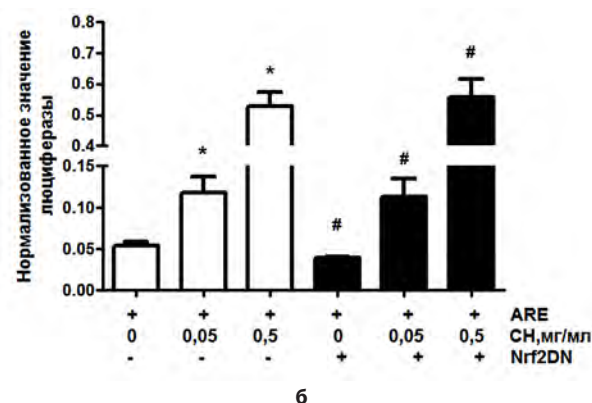
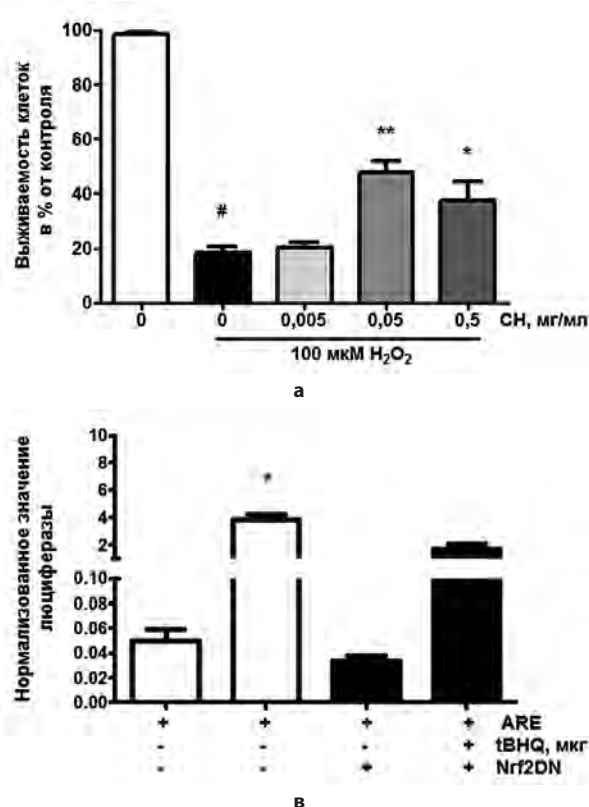


Рис. 3. Нейропротективное действие экстракта чистотела большого: **а** – экстракт чистотела статистически значимо уменьшает H₂O₂-вызванную токсичность в дозе 0,05 и 0,5 мг/кг. * – $p < 0,05$, статистически значимые различия между группами; **б** – экстракт чистотела большого увеличивает экспрессию люциферазы в кортикальных нейронах по сравнению с контрольной группой. * – $p < 0,05$, статистически значимые различия между группами; **в** – tBHQ статистически значимо увеличивает экспрессию гена люциферазы в кортикальных нейронах, трансфицированных ARE, негативный мутант Nrf2 блокирует действие tBHQ.

Fig. 3. Neuroprotective effect of the *Chelidonium majus* extract: **a** – extract inhibited H₂O₂-induced cell death. * – $p < 0,05$, statistically significant differences between groups; **б** – extract of *Chelidonium majus* increases luciferase expression in cortical neurons. * – $p < 0,05$, statistically significant differences between groups; **в** – tert-butylhydroquinone (tBHQ) increases luciferase expression in cortical neurons. Nrf-2 dominant negative mutant reduced effect of tBHQ. * – $p < 0,05$, statistically significant differences between groups.

ARE-зависимую люциферазу. Мы составляли положительный антиоксидант-респонсивный элемент люциферазе (pARE-luc vector), вставляя в pGL3-basic plasmid (Promega) антиоксидант-респонсивный элемент (ARE), при этом попытку вставления повторяли 3 раза. Для управления ARE проводили ко-трансфекцию кортикальных нейронов с плазмидами, содержащими pRBGP2 и ARE-репортёр (pARE-luc), затем нейроны подвергали лечению экстрактом ЧБ и оценивали степень влияния на экспрессию генов антиоксидант-респонсивного элемента (ARE). Экстракт ЧБ в концентрации 0,5 мг/мл достоверно увеличивал уровень pRBGP2, управляемый ARE-зависимой люциферазой, по сравнению с контролем. Хотя влияние экстракта ЧБ было значительно слабее чем трет-бутилгидрохинона (tBHQ). Синтетический трет-бутилгидрохинон (tBHQ) является сильнейшим индуктором сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, что подтверждает высокий уровень ARE-зависимой люциферазы по сравнению с контрольной группой. Nrf2DN является негативным мутантом Nrf2, блокирующим экспрессию ARE-зависимой люциферазы. Было показано, что в нейронах, в которых проведены трансфекции вместе с pARE-luc и Nrf2DN, уровень экспрессии ARE-зависимой люциферазы был достоверно ниже, чем в трансфекции только с pARE-luc, что указывает на блокирование экспрессии Nrf2 [19]. Более того, после трансфекции трет-бутилгидрохинона (tBHQ) вместе с pARE-luc и Nrf2DN наблюдалось снижение уровня экспрессии гена антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) по сравнению с показателем трансфекции с pARE-luc и трет-бутилгидрохиноном (tBHQ), что указывает на блокирование антиоксидантного действия трет-бутилгидрохинона (tBHQ). Однако активирование ARE-зависимых генов, инициируемое экстрактом чистотела

большого, не блокируется негативным мутантом Nrf2 (Nrf2DN), что указывает на не прямое действие экстракта ЧБ на регуляторную систему Nrf2/Keap1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время большой интерес представляют нейропротективные свойства лекарственных растений. Многочисленные исследования различных растений демонстрируют защитное действие против нейродегенеративных расстройств, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона [20]. В этой работе мы впервые демонстрировали нейропротективное действие экстракта чистотела большого против H₂O₂-нейротоксичности и проявление антиоксидативной активности экстракта из чистотела большого в форме активации ARE в кортикальных нейронах и существенное ингибирование липидных радикалов. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) свободных липидных радикалов экстрактом составила 2,96 мг/мл. Также мы изучили антиоксидантное действие экстракта чистотела большого против митохондриальной дисфункции, вызванной МДА. Экстракт не влиял достоверно на пониженный уровень комплексов I и II, индуцированный МДА, но при этом восстанавливал снижение активности малатдегидрогеназы МДГ (MDH). НАД-зависимая малатдегидрогеназа играет значительную роль в биохимической адаптации организма к гипоксии. Митохондриальная дисфункция вызывает многочисленные патологические состояния, в частности, нейродегенеративные расстройства, такие как болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона. Митохондриальные комплексы I и II выполняют перенос электронов от метаболитических молекул, таких как продукты гликолиза и жирной кислоты, к убихинону (Коферменту Q), пре-

вращая в убихинол. Известно также, что малат участвует в транспорте низкомолекулярного антиоксиданта, такого как цитрат, через биологические мембраны. Одним из защитных механизмов является антиоксидант-респонсивный элемент (ARE), который участвует в окислительном стрессе [21]. Nrf2 связывается с ДНК через ARE, который координирует ответ на АФК-стресс увеличением экспрессии белков антиоксидантов и ферментов протеиновых комплексов I и II [22, 23]. Наши данные указывают на взаимосвязь нейропротективного действия экстракта чистотела большого и активации антиоксидант-респонсивного элемента. Экстракт управляет ARE-зависимой экспрессией генов, но при этом не изменяет уровень ARE-зависимой экспрессии генов после введения NrfDN, который блокирует NF-E2-зависимый фактор 2 (Nrf2). Тогда как антиоксидантное действие синтетического трет-бутилгидрохинона (tBHQ) блокируется негативным мутантом NF-E2-зависимого фактора 2 (Nrf2), что подтверждает причастность Keap1/Nrf2/ARE-сигнальной системы в действии трет-бутилгидрохинона (tBHQ). Существуют данные, утверждающие, что антиоксидантный эффект обусловлен сигнальной системой Nrf2/Keap1/ARE и зависит от степени экранирования ОН-групп и наличия атома двухвалентной серы, что вероятнее всего в нашем соединении не соблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракт чистотела большого обладает слабым антиоксидантным и нейропротективным действием, которое, возможно, проявляется через механизмы ARE/Nrf2 сигнальных путей.

Работа выполнена при поддержке гранта Центра Вольфсона (The Wolfson Center for Age-Related Disease), Лондон, и Министерство Образования, Культуры и Науки, Монголии.

Благодарности

Мы благодарны за неоценимую помощь и поддержку профессорам П. Доэрти, Р.Ж. Уилльям (Центр Вольфсона, Лондон) в исследовании механизмов действия экстракта. Выражаем также благодарность доктору Ж. Лонг (Университет науки жизни, Ксиан, Китай), доктору П.К. Вакниа (Центр Вольфсона, Лондон) и профессору Е.Н. Амосовой (НИИ фармакологии и регенеративной медицины) за полезные консультации.

ЛИТЕРАТУРА

- Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res.* 1996; 33(2): 127-134. doi: 10.1006/phrs.1996.0019
- Biswas J, Bhattacharjee N, Khuda-Bukhsh AR. Efficacy of a plant extract (*Chelidonium majus* L.) in combating induced hepatocarcinogenesis in mice. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(5): 1474-1487. doi: 10.1016/j.fct.2007.12.009
- Nadova S, Miadokova E, Alfoldiova L, Kopaskova M, Hasplova K, Hudcovova A, Vaculickova D, Gregan F, Cipak L. Potential antioxidant activity, cytotoxic and apoptosis-inducing effects of *Chelidonium majus* L. extract on leukemia cells. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(5): 649-652.
- Mitra S, Gole M, Samajdar K, Sur RK, Chakraborty BN: Antihepatotoxic activity of *Chelidonium majus*. *Int J Pharmacognosy* 1992; 30: 125-128.
- Mitra S, Sur RK, Roy A, Mukherjee AS. Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. *Phytother Res.* 1996; 10: 354-356. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199606)10:4<354::AID-PTR838>3.0.CO;2-7

- Rushmore TH, Morton MR, Pickett CB. The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of DNA consensus sequence required for functional activity. *J Biol Chem.* 1991; 266(18): 11632-11639.
- Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(18): 11908-11913. doi: 10.1073/pnas.172398899
- Kim YC, Yamaguchi Y, Kondo N, Masutani H, Yodoi J. Thioredoxin-dependent redox regulation of the antioxidant responsive element (ARE) in electrophile response. *Oncogene.* 2003; 22(12): 1860-1865. doi: 10.1038/sj.onc.1206369
- Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. *Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп., М: Медицина, 2002.*
- Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Kunugi H. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(2): 647-652. doi: 10.1073/pnas.0800888106
- Bahia RK. *Skin adhesive hydrogels for the topical delivery of active agents.* Thesis, Aston University, Birmingham, 2008.
- Long J, Lui C, Sun L. Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria. *Neurochemistry Research*, 2009; 34(4): 786-794. doi: 10.1007/s11064-008-9882-7
- Long J, Ma J, Luo C. Comparison of two methods for assaying complex I activity in mitochondria isolated from rat liver, brain and heart. *Life Sci.* 2009; 85(7-8): 276-280. doi: 10.1016/j.lfs.2009.05.019
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265-271
- Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inhibition of NA-DH-linked mitochondrial respiration by 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry.* 1998; 37(2): 552-557. doi: 10.1021/bi971958i
- Reers M, Smiley ST, Mottola-Hartshorn C, Chen A, Lin M, Chen LB. Mitochondrial membrane potential monitored by JC-1 dye. *Methods Enzymol.* 1995; 260: 406-417
- Liu J, Mori A. Antioxidant and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl. and *Uncaria rhynchophylla* (Mrq) Jacks. *Neuropharmacology.* 1992; 31(12): 1287-1298
- Liu J, Mori A. Monoamine metabolism provides an antioxidant defense in the brain against oxidant-and free radical-induced damage. *Arch Biophys Biophys.* 1993; 302(1): 118-127. doi: 10.1006/abbi.1993.1189
- Gilca ML, Gaman E, Panait I, Atanasiu U. *Chelidonium majus* – an integrative review: Traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed.* 2010; 17(5): 241-248. doi: 10.1159/000321397
- Mandel S, Youdim MB. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37(3): 304-317. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.012
- Itoh K, Igarashi K, Hayashi N, Nishizawa M, Yamamoto M. Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress. *Free Radic. Res.* 1999; 31(4): 319-324.
- Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev.* 1999; 13(1), 76-86.
- Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003; 43: 233-260. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140229

REFERENCES

- Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res.* 1996; 33(2): 127-134. doi: 10.1006/phrs.1996.0019

2. Biswas J, Bhattacharjee N, Khuda-Bukhsh AR. Efficacy of a plant extract (*Chelidonium majus* L.) in combating induced hepatocarcinogenesis in mice. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(5): 1474-1487. doi: 10.1016/j.fct.2007.12.009
3. Nadova S, Miadokova E, Alfoldiova L, Kopaskova M, Hasplova K, Hudecova A, Vaculcikova D, Gregan F, Cipak L. Potential antioxidant activity, cytotoxic and apoptosis-inducing effects of *Chelidonium majus* L. extract on leukemia cells. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(5): 649-652.
4. Mitra S, Gole M, Samajdar K, Sur RK, Chakraborty BN: Antihepatotoxic activity of *Chelidonium majus*. *Int J Pharmacognosy* 1992; 30: 125-128.
5. Mitra S, Sur RK, Roy A, Mukherjee AS. Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. *Phytother Res.* 1996; 10: 354-356. doi: 10.1002/(SICI)1099-1573(199606)10:4<354::AID-PTR838>3.0.CO;2-7
6. Rushmore TH, Morton MR, Pickett CB. The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of DNA consensus sequence required for functional activity. *J Biol Chem.* 1991; 266(18): 11632-11639.
7. Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(18): 11908-11913. doi: 10.1073/pnas.172398899
8. Kim YC, Yamaguchi Y, Kondo N, Masutani H, Yodoi J. Thioredoxin-dependent redox regulation of the antioxidant responsive element (ARE) in electrophile response. *Oncogene.* 2003; 22(12): 1860-1865. doi: 10.1038/sj.onc.1206369
9. Muravyeva DA, Samylyna IA, Yakovlev GP. *Pharmacognosy*. M., 2002. (In Russ.)
10. Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Kunugi H. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(2): 647-652. doi: 10.1073/pnas.0800888106
11. Bahia RK. *Skin adhesive hydrogels for the topical delivery of active agents*. Thesis, Aston University, Birmingham, 2008.
12. Long J, Lui C, Sun L. Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria. *Neurochemistry Research*, 2009; 34(4): 786-794. doi: 10.1007/s11064-008-9882-7
13. Long J, Ma J, Luo C. Comparison of two methods for assaying complex I activity in mitochondria isolated from rat liver, brain and heart. *Life Sci.* 2009; 85(7-8): 276-280. doi: 10.1016/j.lfs.2009.05.019
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265-271
15. Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inhibition of NA-DH-linked mitochondrial respiration by 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry.* 1998; 37(2): 552-557. doi: 10.1021/bi971958i
16. Reers M, Smiley ST, Mottola-Hartshorn C, Chen A, Lin M, Chen LB. Mitochondrial membrane potential monitored by JC-1 dye. *Methods Enzymol.* 1995; 260: 406-417
17. Liu J, Mori A. Antioxidant and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl. and *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jacks. *Neuropharmacology.* 1992; 31(12): 1287-1298
18. Liu J, Mori A. Monoamine metabolism provides an antioxidant defense in the brain against oxidant and free radical-induced damage. *Arch Biophys Biophys.* 1993; 302(1): 118-127. doi: 10.1006/abbi.1993.1189
19. Gilca ML, Gaman E, Panait I, Atanasiu U. *Chelidonium majus* – an integrative review: Traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed.* 2010; 17(5): 241-248. doi: 10.1159/000321397
20. Mandel S, Youdim MB. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37(3): 304-317. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.012
21. Itoh K, Igarashi K, Hayashi N, Nishizawa M, Yamamoto M. Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress. *Free Radic. Res.* 1999; 31(4): 319-324.
22. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev.* 1999; 13(1), 76-86.
23. Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003; 43: 233-260. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140229

Сведения об авторах

Жалсрай Алдармаа – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт традиционной медицины и технологии, e-mail: jaldarmaa@gmail.com

Санжиева Людмила Цымпиловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии и экологии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», e-mail: ltssanzh@gmail.com

Information about the authors

Zhalsrai Aldarmaa – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, Institute of Traditional Medicine and Technology, e-mail: jaldarmaa@gmail.com

Lyudmila Ts. Sanzhieva – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Zoology and Ecology, Banzarov Buryat State University, e-mail: ltssanzh@gmail.com

Статья получена: 24.09.2018. Статья принята: 09.10.2018. Статья опубликована: 26.04.2019.

Received: 24.09.2018. Accepted: 09.10.2018. Published: 26.04.2019.

ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.16

Микрохирургическое лечение эпидермоидов. Клинический случай и обзор литературы

Бывальцев В.А.^{1,2,3,4}, Калинин А.А.^{1,2}, Белых Е.Г.¹, Антипина С.Л.², Бадагуев Д.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, Россия); ³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия); ⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор для переписки: Бадагуев Дмитрий Игоревич, e-mail: badaguyka206@gmail.com

Резюме

Цель исследования: изучить особенности хирургического лечения редкой интракраниальной патологии – эпидермоидов. Внутрочерепные эпидермоиды являются редкими гетеротопическими, дизонтогенетическими, доброкачественными образованиями с кистозными включениями, развивающиеся из зачатков эпидермиса, мигрировавшего в полость черепа на 3–5-й неделе внутриутробного развития.

Материалы и методы. В данной работе представлен обзор литературы и клинический случай оперативного лечения пациента с данной нозологической формой. Проведён систематизированный поиск в медицинских базах данных: Medline, РИНЦ, EMedicine, УМКВ. Рассмотрены особенности клиники, диагностики, а также оперативного вмешательства. В статье приведён клинический пример успешного хирургического лечения пациента с эпидермоидной кистой задней черепной ямки. Результатом проведённого литературного обзора стало написание клинической лекции, изучено современное состояние вопроса о этиопатогенезе, диагностике и тактике ведения пациентов с эпидермоидами.

Результаты. Авторами выявлено, что тотальное микрохирургическое удаление является методом выбора, при этом оперативная техника должна быть направлена на профилактику послеоперационного асептического менингита. Хотя не удалось достоверно установить причину развития асептического менингита, авторы склонны предполагать, что механизм его формирования заключается в саморазрыве капсулы эпидермоидной кисты, возможность чего подтверждена рядом исследований. Заключение. Эпидермоид является редкой и недостаточно изученной патологией. Сложности в диагностике и выборе хирургической тактики указывают на необходимость детального предоперационного планирования оперативного вмешательства, выполнения прецизионного тотального удаления объёмного образования с соблюдением мер профилактики асептического менингита для улучшения клинических результатов и снижения частоты развития периоперационных осложнений.

Ключевые слова: эпидермоид, асептический менингит, микрохирургическая резекция

Для цитирования: Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., Антипина С.Л., Бадагуев Д.И. Микрохирургическое лечение эпидермоидов. Клинический случай и обзор литературы. Acta biomedica scientifica. 2019; 4(2): 116-123. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.16

Microsurgical Treatment of Epidermoids. Case Report and Literature Review

Byvaltsev V.A.^{1,2,3,4}, Kalinin A.A.^{1,2}, Belykh E.G.¹, Antipina S.L.², Badaguyev D.I.¹

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Railway Clinical Hospital at the Station of Irkutsk-Passazhirskiy ОАО RZD (ul. Botkina 10, Irkutsk 664005, Russian Federation); ³ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Dmitry I. Bagaduev, e-mail: badaguyka206@gmail.com

Abstract

The aim of the research: study the features of surgical treatment of epidermoids.

Materials and methods. We present a literature review and the clinical case of surgical treatment of a patient with epidermoid. We have searched medical databases: Medline, Russian Science Citation Index, EMedicine, United Medical Knowledge Base. We considered the features of the clinic, diagnosis, and surgical intervention. The article presents a

clinical example of successful surgical treatment of a patient with an epidermoid cyst of the posterior cranial fossa. The result of the literature review was the writing of a clinical lecture; the current state of the issue of etiopathogenesis, diagnosis and management of patients with epidermoids was studied.

Results. The authors found that total microsurgical removal is the method of choice, and the operative technique should be aimed at preventing postoperative aseptic meningitis. Although it was not possible to establish the cause of the development of aseptic meningitis, the authors assume that the mechanism of its formation lies in the self-breaking of the capsule of the epidermoid cyst, probability of which was confirmed by a number of studies. Further study of this pathology is a promising direction in neurosurgery.

Conclusion. Difficulties in the diagnosis and choice of surgical tactics point at the need for detailed preoperative planning of surgical intervention, performing a precise total removal of a lesion with compliance with preventive measures for aseptic meningitis to improve clinical results and reduce the incidence of perioperative complications.

Key words: epidermoid, aseptic meningitis, microsurgical resection

For citation: Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Belykh E.G., Antipina S.L., Badaguet D.I. Microsurgical Treatment of Epidermoids. Case Report and Literature Review. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 116-123. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.16

ВВЕДЕНИЕ

Внутричерепные эпидермоиды (эпидермоидные кисты, холестеатомы, жемчужные опухоли) представляют собой редко встречающиеся гетеротопические, дизонтогенетические, доброкачественные образования с кистозными включениями, развивающиеся из зачатков эпидермиса, мигрировавшего в полость черепа на 3–5-й неделе внутриутробного развития [1–4].

Несмотря на то, что эпидермоиды являются доброкачественными образованиями, существует значительный риск развития послеоперационных осложнений, таких как стойкий неврологический дефицит вовлечённых в патологический процесс черепно-мозговых нервов, арезорбтивная гидроцефалия и асептический менингит (развивающийся при попадании «продуктов жизнедеятельности» эпидермоида в ликворную систему) [5].

Хирургическое лечение приводит к хорошим результатам, но тотальное удаление может быть затруднено при плотном сращении капсулы эпидермоида с окружающими тканями, что повышает риск развития рецидива и асептического менингита [6]. Так, описаны случаи рецидива со злокачественным перерождением спустя 20 лет после первичной операции [7]. Точные патогенетические механизмы данного процесса остаются неясными. Некоторые авторы считают, что хроническая воспалительная реакция при повторных разрывах кисты и субтотальной резекции могут приводить к её малигнизации. Тем не менее, злокачественная трансформация субтотально удалённой эпидермоидной кисты встречается крайне редко [8].

Таким образом, в настоящее время существуют трудности в диагностике и лечении эпидермоидов, что указывает на малую изученность данной патологии и подтверждает актуальности выбранной темы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТОПИКИ

Эпидермоиды являются наиболее распространёнными из всех эмбриональных внутричерепных объёмных процессов и составляют от 0,2 до 1,8 % от всех новообразований и до 7 % от новообразований мостомозжечкового угла, занимая третье место после акустических неврином и менингиом [9]. Наиболее частой локализацией являются: цистерна мостомозжечкового угла (40–50 %), четвёртый желудочек (17 %), sellarная и parasellarная области (10–15 %). Экстрадуральная локализация нетипична для эпидермоидов [10]. Так же следует отметить, что чаще всего они располагаются по средней линии, что можно объяснить отделением нейроэктодермы от её кожного дубликата вдоль средней линии [11]. Эпидермоиды характеризуются медленным ростом в пределах лю-

бого субарахноидального пространства – щелей, цистерн и желудочков головного мозга [4, 12–14]. Образование по мере роста соответствует форме заполняемой полости и часто компримирует сосуды и нервы, незначительно нарушая нормальное анатомическое строение области [15–17]. Именно этот факт обуславливает медленное прогрессирование симптоматики, характерное для эпидермоидов, а также высокий риск повреждения интактных структур во время оперативного вмешательства [18].

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Макроскопически эпидермоиды обычно имеют вид неправильного округлого образования с бугристой поверхностью. Цвет имеет характерный перламутровый оттенок, за что эпидермоиды известны также как «жемчужные» опухоли [19]. Типичный эпидермоид представляет собой кисту, выстланную многослойным плоским эпителием и содержащую воскоподобные кератогиалиновые массы, кристаллический холестерин. Капсула образования состоит из двух слоёв: наружного – из волокнистой соединительной ткани, который обычно плотно прилегает к окружающему мозговому веществу, и внутреннего – многослойного плоского эпителия [10].

Эпидермоиды являются относительно бессосудистыми новообразованиями, тем не менее частичный прорыв содержимого кисты и последующее развитие грануляций вокруг могут привести к неоваскуляризации и последующему кровотечению.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Симптоматика при данной патологии может быть различной, так как эпидермоиды распространяются преимущественно по цистернам основания черепа, вовлекая в патологический процесс черепно-мозговые нервы и сосудистые образования [20]. В большинстве случаев период манифестации симптомов составляет от 2 до 7 лет [17, 21]. К наиболее частым проявлениям относят невралгию тройничного или языкоглоточного нервов, гемифациальный спазм, а также поражение V, VII и VIII пар черепно-мозговых нервов [10, 13, 14, 17, 20, 22–24]. Мозжечковые расстройства встречаются у 80–100 % пациентов [10]. Стойкий паралич вышеуказанных черепно-мозговых нервов, как правило, развивается в результате ишемии за счёт компрессии массами эпидермоида. При локализации в IV желудочке характерно наличие атаксии, диплопии и раннее присоединение гипертензионного синдрома [10]. Головная боль на ранних этапах вызвана не внутричерепной гипертензией, а раздражением оболочек мозга метаболитами эпидермоида [1].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Как уже указывалось ранее, эпидермоиды вследствие медленного развития симптоматики длительное время не диагностируются, а при появлении клинических признаков достигают значительных размеров [25, 26]. При проведении компьютерной томографии (КТ) эпидермоид обычно визуализируется как образование с пониженной (ликворной) плотностью и чёткими границами, распространённое по ликворным пространствам и не накапливающее контрастное вещество [17, 18, 27, 28]. По данным КТ дифференцировать эпидермоид от других кистозных образований, таких как арахноидальная киста, кистозная ангиоретикулёма, кистозная астроцитома, не всегда представляется возможным вследствие идентичности плотностных характеристик [10]. Для уточнения степени распространения образования некоторые авторы рекомендуют проведение КТ-цистернографии [20]. Церебральная ангиография, позволяющая визуализировать смещение сосудов и венозных синусов, является опциональным методом исследования при выборе хирургического доступа [27].

На магнитно-резонансной томографии (МРТ), эпидермоиды имеют гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1ВИ) и гиперинтенсивный на T2-взвешенных [29]. Кроме этого, эпидермоиды могут иметь интенсивность сигнала, слабо отличимую от сигнала ликвора. Редкие случаи, при которых характеристики МРТ сигнала имеют обратные значения известны как «белые» эпидермоиды.

J.S. Tsuruda с соавт. первыми сообщили о преимуществах диффузно-взвешенных изображений (ДВИ) в 1990 г. [30]. До появления данного метода эпидермоиды ММУ были трудно отличимы от кист паутинной оболочки [4, 27]. Тем не менее, среди внутричерепных образований, выявляемых на ДВИ, холестеатомы и абсцессы могут обладать схожим гиперинтенсивным сигналом. Но при этом, абсцесс может быть дифференцирован от эпидермоида по более толстой стенке и клиническим признакам, указывающим на воспалительный процесс. Таким образом, можно выделить следующие признаки эпидермоида на МРТ [29]:

- 1) минимальный масс-эффект при больших размерах образования;
- 2) неровный «зубчатый» контур очага;
- 3) отсутствие перитуморального отёка;
- 4) гидроцефалия обычно не выражена и не соотносится с размерами образования;
- 5) сигнал не изменяется после контрастирования.

A.H. Karantanis с соавт. описали преимущества использования FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) для визуализации внутричерепных эпидермоидов. В серии из восьми пациентов, которым проводился FLAIR режим, выявлялся более высокий контраст между образованием и ликвором, чем на рутинной МРТ. Тем не менее, ряд авторов отмечают, что режим FLAIR мало информативен в препонтиной зоне и базальных цистернах вследствие большого объёма ликвора и образования артефактов [31].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИДЕРМОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Нейровизуализационная верификация эпидермоида является показанием к оперативному вмешательству. Операцией выбора при данной патологии является тотальное микрохирургическое удаление. Противопо-

казаниями для хирургического лечения эпидермоидов являются генерализованный инфекционный процесс и соматическая патология в стадии декомпенсации [1].

Послеоперационная летальность составляет, по данным разных авторов, от 7 до 33 % [16, 29, 32–34]. Учитывая высокую вероятность рецидива и развития асептического менингита при субтотальной резекции, предпочтение отдаётся тотальному удалению [17]. Следует отметить, что субарахноидальные пространства основания черепа и желудочковая система головного мозга являются естественными путями, обеспечивающими прорастание к нейроваскулярным структурам задней черепной ямки [1]. Но при этом капсула эпидермоида плотно срастается с анатомическими образованиями и затрудняет его тотальное удаление [4].

По данным Мурусидзе, эпидермоид при распространении по естественным субарахноидальным пространствам редко ограничивается одной цистерной. Кроме этого, образования могут прорастать твёрдую мозговую оболочку (ТМО), разрушать костные структуры и расти экстракраниально. Наибольшей популярностью среди нейрохирургов при данной патологии пользуются классические ретросигмовидный и срединный субокципитальный доступы [1].

Все этапы операции осуществляются под микроскопическим увеличением. Удаление объёмных масс выполняют тупым путём, а капсулы – острым. После каждого этапа операции рана промывается и проводится тщательный гемостаз микрокоагуляцией [1].

В случае субтотальной резекции частота продолженного роста составляет от 10 до 24 % [16, 34]. Имеются данные о последующем озлокачествлении эпидермоида [35].

АСЕПТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ

Асептический менингит является специфическим осложнением хирургии эпидермоидов с частотой развития 5–12 % [18, 28]. Причины его развития установлены в 1945 г. Б.Г. Егоровым и Г.П. Корнянским, которые субокципитально вводили животным содержащиеся в эпидермоидных кистах жирные кислоты и холестерин, и наблюдали клиническую картину асептического менингита [1]. Аналогичные клинические проявления развиваются при самопроизвольных разрывах капсул эпидермоидов [36]. Часто у пациентов, перенёсших асептический менингит, развивается арезорбтивная гидроцефалия вследствие спаечного адгезивного арахноидита, который приводит к фиброзу и выраженному утолщению мозговых оболочек, в связи с чем они нуждаются в шунтирующей операции [6]. Таким образом, к факторам риска развития асептического менингита относят субтотальное удаление образования и попадание метаболитов эпидермоида в ликворные пространства [6].

Для типичной клинической картины асептического менингита характерны повышение температуры тела, менингеальный симптомокомплекс, воспалительные изменения в крови и ликворе при отрицательных результатах бактериологического исследования. Продолжительность этих явлений, по данным некоторых авторов, составляет 2–3 недели [1]. Одной из важных клинико-диагностических особенностей в дифференциации бактериального и асептического менингитов является сохранение уровня сознания и отсутствие нарушений витальных функций при развитии последнего [6].

Для профилактики и лечения асептического менингита начиная с дооперационного периода используют кортикостероиды, в связи с их выраженным противовоспалительным и умеренным иммуносупрессивным действиями. По некоторым данным, предлагается орошать зону операции раствором гидрокортизона, по другим считается предпочтительным парентеральное введение в послеоперационном периоде. При развитии выраженных воспалительных явлений рекомендуется эндолюмбальное введение преднизолона [6]. Антибактериальная терапия играет решающую роль в предупреждении присоединения вторичной бактериальной флоры. Помимо этого, важным моментом в профилактике асептического менингита является тщательное ограничение операционного поля от ликворных путей.

К действиям, позволяющим снизить вероятность развития асептического менингита в послеоперационном периоде относят: тотальное удаление образования с сохранением целостности капсулы, предупреждение попадания масс эпидермоида в ликворные пути, раннее применение глюкокортикоидов [6].

Клинический пример

Пациент Н., 35 лет, поступил в Центр нейрохирургии Дорожной клинической больницы (ДКБ) на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» в экстренном порядке с направительным диагнозом: Объемное образование задней черепной ямки. Менингеальный синдром.

Жалобы при поступлении: на головные боли преимущественно в затылочной области, головокружение, тошноту, повышение температуры тела до 38,5 °С, общую слабость.

Из анамнеза: Со слов пациента с объемным образованием головного мозга наблюдается у невролога поликлиники с 2013 года. Жалоб не предъявлял. Около 10 дней назад перенёс острый тонзиллит, лечился амбулаторно, с положительной динамикой. За три дня до госпитализации стали беспокоить выраженные приступообразные головные боли преимущественно в затылочной области, повышение температуры тела до 38,5 °С. В экстренном порядке направлен на консультацию к нейрохирургу.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, повышенной влажности. Рост 177 см, вес 89 кг. Температура тела 38,2 °С. Грудная клетка правильной формы. Дыхание везикулярное проводится с двух сторон, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, пульс 82 ударов в минуту,

наполнение хорошее. АД 130/85 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Селезёнка не пальпируется. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, самостоятельное. Диурез достаточный. Отеков на ногах нет.

Неврологический статус: Сознание ясное. 156 ШКГ. В пространстве, времени и собственной личности ориентирован верно. На вопросы отвечает правильно, команды выполняет. Запахи различает. Зрение сохранено, движения глазных яблок не ограничены. Нистагм горизонтальный мелко установочный влево. Зрачки OD = OS, реакция на свет живая. Слух сохранен, D = S. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Речь прерывиста. Бульбарных нарушений нет. Движение в верхних и нижних конечностях без ограничения, несколько нескоординированы, сила 5 баллов. Рефлексы с бицепса D = S, с трицепса D = S, карпорадиальные D = S оживлены без убедительной разницы. Брюшные рефлексы отсутствуют. Симптома Лассега нет. Коленные рефлексы D = S живые, ахилловы D = S снижены. Мышечный тонус в руках нормальный; в ногах умеренно снижен. Нарушения чувствительности – нет. Тазовых нарушений нет. Патологических рефлексов не выявлено. Менингеальные знаки: Симптомы Кернига, Брудзинского умеренно положительные, ригидность затылочных мышц +5 см. В позе Ромберга отклоняется влево. Пальценосовую и пяточно-коленную пробу выполняет с атаксией слева. Интенционный тремор.

Результаты дополнительных методов исследования: Общий анализ ликвора, взятого при люмбальной пункции, выявил значительный плеоцитоз – более 1000 клеток в поле зрения – за счёт большого содержания нейтрофилов и повышенное содержание белка – 0,38 г/л.

MPT (MPT, томограф Siemens Magnetom Essenza 1,5 тесла, Германия) головного мозга (рис. 1) – в задне-латеральных отделах задней черепной ямки (ЗЧЯ) слева визуализируется неправильной овальной формы объемное образование с чёткими, неровными контурами, гетерогенной структуры, размерами 37×22×36 мм. Сигнал от образования в T2 гиперинтенсивный с включениями с включениями умеренного гиперинтенсивного сигнала, в режиме FLAIR хорошо виден неоднородный характер новообразования. Прилежащая кость истончена, контуры ровные. После внутривенного введения Магневист (Magnevist®, Германия) образование осталось с прежними сигнальными характеристиками. Заключение: Объемное образование ЗЧЯ слева (эпидермоидная киста).



Рис. 1. МРТ головного мозга. Пациент Н., T2 взвешенные изображения: а, г – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция; в – сагиттальная проекция (стрелками указана эпидермоидная киста).

Fig. 1. Brain MRI. Patient N., T-2 weighted images: а, г – axial projection; б – frontal projection; в – sagittal projection (arrows indicate epidermoid cyst).

Внутриклинический разбор: Учитывая жалобы пациента при поступлении, данные анамнеза, клинико-неврологическую картину заболевания, а также результаты дополнительных методов исследования можно выставить клинический диагноз: Объемное образование ЗЧЯ с компрессией левой гемисферы мозжечка (нагноившаяся эпидермоидная киста?). Асептический менингит. Синдром поражения мозжечка.

Тактика ведения: Пациенту показано срочное оперативное лечение в объёме субокципитальной левосторонней резекционной трепанации черепа, ревизии, санации, тотального микрохирургического удаления объёмного образования под нейрофизиологическим контролем.

Операция: Под эндотрахеальным наркозом, в положении пациента на правом боку с поворотом головы вправо, и использованием ультразвукового аппарата, верифицирована локализация объёмного образования ЗЧЯ. Произведён типичный парамедианный подкожно-образный разрез кожи и апоневроза в затылочной области, лоскут откинут к основанию. Во время скелетирования костей ЗЧЯ выявлен патологический костный дефект размерами 4х3 см, с истончёнными костными краями по периферии. В центре последнего отмечается пролабирование объёмного образования. Выполнена резекция патологически изменённой костной ткани размером до 5х4 см с помощью кусачек и высокоскоростной дрели (B. Braun Aescular, Германия). В эпидуральном пространстве визуализируется объёмное образование, ограниченное капсулой с атероматозными массами, желтоватого оттенка, со специфическим запахом (типичная эпидермоидная киста, без включений) (рис. 2).

С использованием микрохирургической техники под увеличением $\times 8-16$ (операционный микроскоп Pentero 900, Carl Zeiss, Германия), выполнено удаление содержимого кисты. Отправлена на патогистологическое исследование и посев на микрофлору.



Рис. 2. Интраоперационный снимок. Объёмное образование в эпидуральном пространстве, ограниченное капсулой (эпидермоидная киста).

Fig. 2. Intraoperative image. Mass lesion in the epidural space, limited by the capsule (epidermoid cyst).

Капсула удалена путём острой диссекции с расслоением прилежавшей ТМО (с целью радикального удаления). Последняя истончена, атрофична и напряжена, без пульсации. Для снижения внутричерепного давления интраоперационно выполнена люмбальная пункция, получен слабо мутный ликвор, после чего напряжение

ТМО уменьшилось и появилась отчётливая пульсация. Микрохирургический гемостаз, промывание растворами антисептиков и раствором Дексаметазона. Контрольный микрохирургический гемостаз (рис. 3). Рана послойно ушита. Асептическая повязка. Эпизодов падения давления и брадикардии в процессе операции не отмечено.

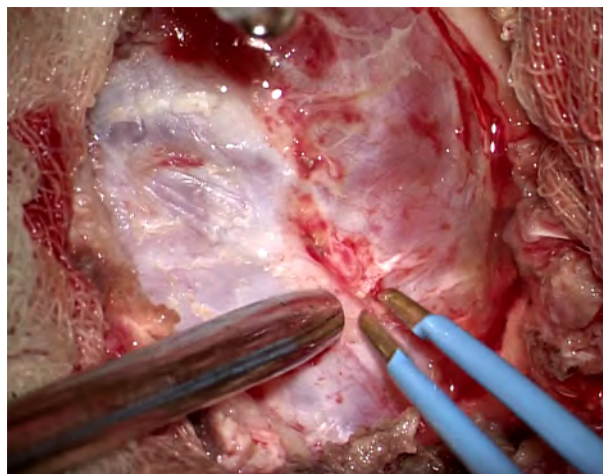


Рис. 3. Интраоперационный снимок. Киста удалена. Контрольный микрохирургический гемостаз.

Fig. 3. Intraoperative image. Cyst removed. Control microsurgical hemostasis.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Переведён в общую палату на вторые сутки. Выполнена контрольная МРТ (рис. 4), опухоль удалена totally. Активизирован на вторые сутки. Эпизодов гипертермии не отмечалось. Менингеальная симптоматика регрессировала на седьмые сутки на фоне антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии.

На рисунке 5 представлена микрофотография гистологического материала стенки удалённой кисты.

Заключение бактериального посева – роста микрофлоры нет.

Исследование спинномозговой жидкости, заключение: количество 5,0 мл, цвет слабо мутный, после центрифугирования прозрачный, белок 1,22 г/л, цитоз 302/3 (сегментоядерные – 128, моноциты – 31, лимфоциты – 143), сахар 1,7 ммоль/л.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10-е сутки, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Выписан из стационара на 10-е сутки после операции под дальнейшее наблюдение нейрохирурга поликлиники. На контрольном осмотре через 3 и 6 месяцев – жалоб нет, в неврологическом статусе без особенностей. На МРТ данных за продолженный рост нет. Полная социальная и трудовая реабилитация (100%-ная функциональная активность по шкале Карновского).

Данный клинический случай выбран в связи с нетипичной локализацией описываемого патологического образования, которую некоторые авторы объясняют способностью миграции эктодермальных клеток во время внутриутробного развития [32]. Хотя авторам не удалось достоверно установить причину развития асептического менингита, мы склонны предполагать, что механизм его формирования заключается в саморазрыве капсулы эпидермоидной кисты [36].

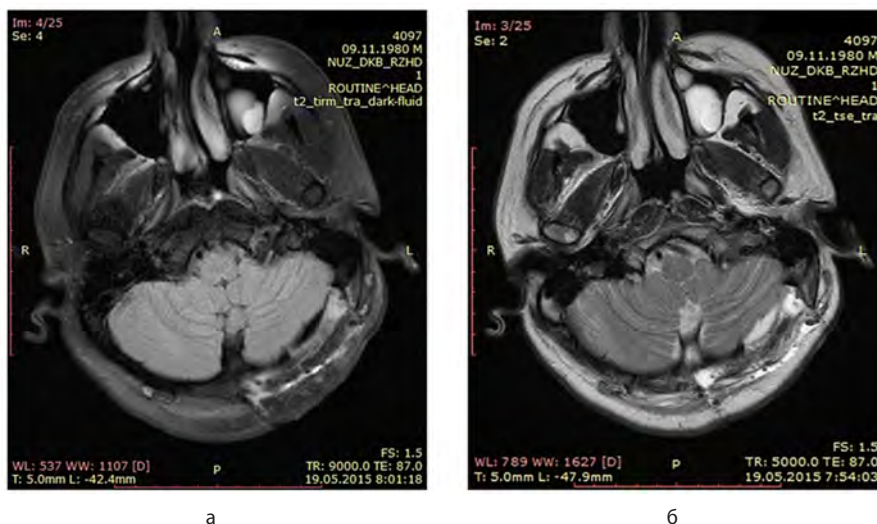


Рис. 4. МРТ головного мозга через двое суток после операции. Послеоперационные изменения: **а** – аксиальная проекция, T-1 режим; **б** – аксиальная проекция, T-2 режим.

Fig. 4. Brain MRI two days after the surgery. Postoperative changes: **a** – axial projection, T-1 mode; **б** – axial projection, T-2 mode.

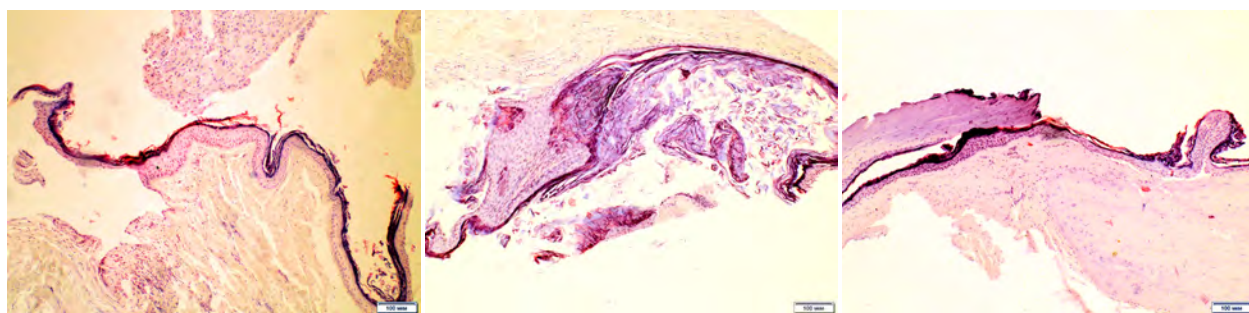


Рис. 5. Микрофотография удалённой стенки кисты (увеличение $\times 100$, окраска – гематоксилин-эозин). Киста выстлана истончённым пластом многослойного плоского ороговевающего эпителия, содержимое – роговые чешуйки, атероматозные массы.

Fig. 5. Microphotography of the removed cyst wall (magnification $\times 100$, staining – hematoxylin-eosin). The cyst is lined with a thin layer of a multilayer flat keratinizing epithelium, the contents are horny scales, atheromatous masses.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидермоид является редкой и недостаточно изученной патологией. Сложности в диагностике и выборе хирургической тактики указывают на необходимость детального предоперационного планирования оперативного вмешательства, выполнения прецизионного тотального удаления объёмного образования с соблюдением мер профилактики асептического менингита для улучшения клинических результатов и снижения частоты развития периоперационных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухомов У.Б., Тяньшин С.В., Шиманский В.И., Мурусидзе И.А. Хирургическое лечение холестеатом (эпидермоидных кист) задней черепной ямки. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2001; (2): 6-11.
2. Moreira-Holguin JC, Medélez-Borbonio R, Quintero-Lopez E, García-González U, Gómez-Amador JL. Intradiploic epidermoid cyst with intracranial hypertension syndrome: Report of two cases and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 16: 81-86. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.09.022
3. Liu P, Saida Y, Yoshioka H, Itai Y. MR imaging of epidermoids at the cerebellopontine angle. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2003; 2(3): 109-115. doi: 10.2463/mrms.2.109

4. Zivković N, Marković M, Mihajlović G, Jovanović M. Surgical treatment of intradiploic epidermoid cyst treated as depression. *Srp Arh Celok Lek*. 2014; 142(1-2): 67-71. doi: 10.2298/SARH1402067Z
5. Karekezi C, El Fatemi N, Egu K, Ibrahim M, El Maaqili MR, El Abbadi N. Unusual coexistence of an epidermoid cyst with an atypical meningioma: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2016; 7: 24. doi: 10.4103/2152-7806.178135
6. Трош Р.М., Лисяный А.Н., Гудков В.В., Онищенко П.М., Федирко В.О. Асептический менингит при эпидермоидных опухолях задней черепной ямки: профилактика и лечение. *Український нейрохірургічний журнал*. 2003; (3): 56-60.
7. Nakao Y, Nonaka S, Yamamoto T, Oyama K, Esaki T, Tange Y, et al. Malignant transformation 20 years after partial removal of intracranial epidermoid cyst. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(3): 236-239. doi: 10.2176/nmc.50.236
8. Tamura K, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Yamamoto K, Yamamoto M, et al. Malignant transformation eight years after removal of a benign epidermoid cyst: a case report. *J Neurooncol*. 2006; 79(1): 67-72. doi: 10.1007/s11060-005-9117-6
9. Sarkar H, Vijaya G, Mitta S. Rare occurrence of intracranial epidermoid tumor in an unusual location with atypical radiological features. *Asian J Neurosurg*. 2015; 10(4): 319-321. doi: 10.4103/1793-5482.162718
10. Трош Р.М., Лисяный А.Н., Гудков В.В., Онищенко П.М. Оценка эффективности хирургического лечения у больных с эпидермоидными опухолями задней черепной ямки. *Український нейрохірургічний журнал*. 2000; (2): 60-64.
11. Raheja A, Eli IM, Bowers CA, Palmer CA, Couldwell WT. Primary intracranial epidermoid carcinoma with diffuse leptomeningeal dissemination.

ingear carcinomatosis: report of two cases. *World Neurosurg.* 2016; 88: 692.e9-692.e16. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.039

12. Toktaş ZO, Yilmaz B, Ekşi MŞ, Bayoumi AB, Akakin A, Yener Y, et al. Acquired encephalocele with hydrocephalus and pineal region epidermoid cyst. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(5): 459-461. doi: 10.1097/SCS.00000000000002771

13. Solanki SP, Maccormac O, Dow GR, Smith S. Malignant transformation of residual posterior fossa epidermoid cyst to squamous cell carcinoma. *Br J Neurosurg.* 2017; 31(4): 497-498. doi: 10.3109/02688697.2015.1125445

14. Law EK, Lee RK, Ng AW, Siu DY, Ng HK. Atypical intracranial epidermoid cysts: rare anomalies with unique radiological features. *Case Rep Radiol.* 2015; 2015: 528632. doi: 10.1155/2015/528632

15. Tao CY, Wei P, Wang JJ, You C. Hemorrhagic Epidermoid Cyst in Cerebellar Vermis. *Turk Neurosurg.* 2015; 25(5): 828-830. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.11844-14.0

16. Aboud E, Abolfotoh M, Pravdenkova S, Gokoglu A, Gokden M, Al-Mefty O. Giant intracranial epidermoids: is total removal feasible? *J Neurosurg.* 2015; 122(4): 743-756. doi: 10.3171/2014.11.JNS1481

17. Choh NA, Wani M, Nazir P, Saleem SM, Shaheen F, Rabhani I, et al. Intracranial neurenteric cyst: A rare cause of chemical meningitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013; 16(2): 286-288. doi: 10.4103/0972-2327.112501

18. Vellutini EA, de Oliveira MF, Ribeiro AP, Rotta JM. Malignant transformation of intracranial epidermoid cyst. *Br J Neurosurg.* 2014; 28(4): 507-509. doi: 10.3109/02688697.2013.869552

19. Singh SS, Gupta K, Kumaran SP, Ghosal N, Furtado SV. Pontomedullary white epidermoid: a rare cause of tinnitus. *Singapore Med J.* 2012; 53(8): e179-181.

20. Hasegawa M, Nouri M, Nagahisa S, Yoshida K, Adachi K, Inamasu J, et al. Cerebellopontine angle epidermoid cysts: clinical presentations and surgical outcome. *Neurosurg Rev.* 2016; 39(2): 259-266. doi: 10.1007/s10143-015-0684-5

21. Ding S, Jin Y, Jiang J. Malignant transformation of an epidermoid cyst in the temporal and pre-pontine region: Report of a case and differential diagnosis. *Oncol Lett.* 2016; 11(5): 3097-3100. doi: 10.3892/ol.2016.4368

22. Hassani FD, Bouchaouch A, El Fatemi N, Gana R, El Abbadi N, Maaqili MR. Pineal epidermoid cyst: case report and review of the literature. *Pan Afr Med J.* 2014; 18: 259. doi: 10.11604/pamj.2014.18.259.4036

23. Feng R, Gu X, Hu J, Lang L, Bi H, Guo J, Pan L. Surgical treatment and radiotherapy of epidermoid cyst with malignant transformation in cerebellopontine angle. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(1): 312-315.

24. Savardekar AR, Singh H, Gupta SK, Rane S, Radotra BD. Atypical features of a midline pre-pontine epidermoid cyst. *Br J Neurosurg.* 2013; 27(3): 390-392. doi: 10.3109/02688697.2012.741734

25. Santos-Franco JA, Vallejo-Moncada C, Collado-Arce G, Villalpando-Navarrete E, Sandoval-Balanzario M. Epidermoid neoplasm of the fourth ventricle. Report of two cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51(4): 468-471.

26. Davies JM, Trinh VT, Sneed PK, McDermott MW. Radiotherapy for recurrent epidermoid cyst. *J Neurooncol.* 2013; 112(2): 307-313. doi: 10.1007/s11060-013-1065-y

27. Singh N, Symons SP, Montanera W, Kaderali Z, Muller PJ, Munoz DG, Marotta TR. Hemorrhagic epidermoid cyst in a patient with generalized tonic clonic seizure. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(5): 750-752. doi: 10.1016/j.jocn.2012.03.051

28. Chon KH, Lee JM, Koh EJ, Choi HY. Malignant transformation of an epidermoid cyst in the cerebellopontine angle. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012; 52(2): 148-151. doi: 10.3340/jkns.2012.52.2.148

29. Burnham JM, Lewis K. Intracranial extension of an orbital epidermoid cyst. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016; 32(6): 135-136. doi: 10.1097/IOP.0000000000000327

30. Nawashiro H, Higo R, Tokumaru AM, Tsuzuki N, Shima K. Diffusion-weighted MRI of an intracranial epidermoid with malignant transformation. *Neuroradiology.* 2001; 43(10): 891.

31. Karantanis AH. MR imaging of intracranial epidermoid tumors: specific diagnosis with Turbo-FLAIR pulse sequence.

Comput Med Imaging Graph. 2001; 25(3): 249-255. doi: 10.1016/S0895-6111(00)00069-0

32. Lawrence JE, Tajsic T, Kolias AG, Garnett MR. Giant intradiploic epidermoid cyst with intracranial extension. *Br J Neurosurg.* 2016; 30(3): 363-364. doi: 10.3109/02688697.2015.1100271

33. Medhi G, Saini J, Pandey P, Mahadevan A, Prasad C. T1 hyperintense prepontine mass with restricted diffusion – a white epidermoid or a neuroenteric cyst? *J Neuroimaging.* 2015; 25(5): 841-843. doi: 10.1111/jon.12226

34. Ramdasi R, Mahore A, Kulkarni A, Rangarajan V, Patil M, Kawale J. Epidermoid causing ischemic stroke in the brainstem. *Case Rep Neurol Med.* 2014; 2014: 801615. doi: 10.1155/2014/801615

35. Pikis S, Margolin E. Malignant transformation of a residual cerebellopontine angle epidermoid cyst. *J Clin Neurosci.* 2016; 33: 59-62. doi: 10.1016/j.jocn.2016.04.008

36. Hasturk AE, Basmaci M, Yilmaz ER, Kertmen H, Gurer B, Atilgan AO. Giant intradiploic epidermoid cyst presenting as solitary skull mass with intracranial extension. *J Craniofac Surg.* 2013; 24(6): 2169-2171. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a2d820

REFERENCES

1. Mukhmudov UB, Tanyashin SV, Shimanskiy VI, Murusidze IA. Surgical treatment of cholesteatomas (epidermoid cysts) of the posterior fossa. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2001; (2): 6-11. (in Russian)

2. Moreira-Holguin JC, Medélez-Borbonio R, Quintero-Lopez E, García-González U, Gómez-Amador JL. Intradiploic epidermoid cyst with intracranial hypertension syndrome: Report of two cases and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2015; 16: 81-86. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.09.022

3. Liu P, Saida Y, Yoshioka H, Itai Y. MR imaging of epidermoids at the cerebellopontine angle. *Magnetic Resonance in Medical Sciences.* 2003; 2(3): 109-115. doi: 10.2463/mrms.2.109

4. Zivković N, Marković M, Mihajlović G, Jovanović M. Surgical treatment of intradiploic epidermoid cyst treated as depression. *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142(1-2): 67-71. doi: 10.2298/SARH1402067Z

5. Karekezi C, El Fatemi N, Egu K, Ibrahim M, El Maaqili MR, El Abbadi N. Unusual coexistence of an epidermoid cyst with an atypical meningioma: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2016; 7: 24. doi: 10.4103/2152-7806.178135

6. Trosh RM, Lisjanyj AN, Gudkov VV, Onishchenko PM, Fedirko VO. Aseptic meningitis after posterior fossa epidermoid surgery: treatment and prevention. *Ukrains'kiy neyrokhirurgichniy zhurnal.* 2003; (3): 56-60. (in Russian)

7. Nakao Y, Nonaka S, Yamamoto T, Oyama K, Esaki T, Tange Y, et al. Malignant transformation 20 years after partial removal of intracranial epidermoid cyst. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010; 50(3): 236-239. doi: 10.2176/nmc.50.236

8. Tamura K, Aoyagi M, Wakimoto H, Tamaki M, Yamamoto K, Yamamoto M, et al. Malignant transformation eight years after removal of a benign epidermoid cyst: a case report. *J Neurooncol.* 2006; 79(1): 67-72. doi: 10.1007/s11060-005-9117-6

9. Sarkar H, Vijaya G, Mitta S. Rare occurrence of intracranial epidermoid tumor in an unusual location with atypical radiological features. *Asian J Neurosurg.* 2015; 10(4): 319-321. doi: 10.4103/1793-5482.162718

10. Trosh RM, Lisjanyj AN, Gudkov VV, Onishchenko PM. Assessment of surgical efficiency in patients having posterior cranial fossa epidermoid tumors. *Ukrains'kiy neyrokhirurgichniy zhurnal.* 2000; (2): 60-64. (in Russian)

11. Raheja A, Eli IM, Bowers CA, Palmer CA, Couldwell WT. Primary intracranial epidermoid carcinoma with diffuse leptomeningeal carcinomatosis: report of two cases. *World Neurosurg.* 2016; 88: 692.e9-692.e16. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.039

12. Toktaş ZO, Yilmaz B, Ekşi MŞ, Bayoumi AB, Akakin A, Yener Y, et al. Acquired encephalocele with hydrocephalus and pineal region epidermoid cyst. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(5): 459-461. doi: 10.1097/SCS.00000000000002771

13. Solanki SP, Maccormac O, Dow GR, Smith S. Malignant transformation of residual posterior fossa epidermoid cyst to

squamous cell carcinoma. *Br J Neurosurg.* 2017; 31(4): 497-498. doi: 10.3109/02688697.2015.1125445

14. Law EK, Lee RK, Ng AW, Siu DY, Ng HK. Atypical intracranial epidermoid cysts: rare anomalies with unique radiological features. *Case Rep Radiol.* 2015; 2015: 528632. doi: 10.1155/2015/528632

15. Tao CY, Wei P, Wang JJ, You C. Hemorrhagic Epidermoid Cyst in Cerebellar Vermis. *Turk Neurosurg.* 2015; 25(5): 828-830. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.11844-14.0

16. Aboud E, Abolfotoh M, Pravdenkova S, Gokoglu A, Gokden M, Al-Mefty O. Giant intracranial epidermoids: is total removal feasible? *J Neurosurg.* 2015; 122(4): 743-756. doi: 10.3171/2014.11.JNS1481

17. Choh NA, Wani M, Nazir P, Saleem SM, Shaheen F, Rabhani I, et al. Intracranial neurenteric cyst: A rare cause of chemical meningitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013; 16(2): 286-288. doi: 10.4103/0972-2327.112501

18. Vellutini EA, de Oliveira MF, Ribeiro AP, Rotta JM. Malignant transformation of intracranial epidermoid cyst. *Br J Neurosurg.* 2014; 28(4): 507-509. doi: 10.3109/02688697.2013.869552

19. Singh SS, Gupta K, Kumaran SP, Ghosal N, Furtado SV. Pontomedullary white epidermoid: a rare cause of tinnitus. *Singapore Med J.* 2012; 53(8): e179-181.

20. Hasegawa M, Nouri M, Nagahisa S, Yoshida K, Adachi K, Inamasu J, et al. Cerebellopontine angle epidermoid cysts: clinical presentations and surgical outcome. *Neurosurg Rev.* 2016; 39(2): 259-266. doi: 10.1007/s10143-015-0684-5

21. Ding S, Jin Y, Jiang J. Malignant transformation of an epidermoid cyst in the temporal and prepontine region: Report of a case and differential diagnosis. *Oncol Lett.* 2016; 11(5): 3097-3100. doi: 10.3892/ol.2016.4368

22. Hassani FD, Bouchaouch A, El Fatemi N, Gana R, El Abbadi N, Maaqili MR. Pineal epidermoid cyst: case report and review of the literature. *Pan Afr Med J.* 2014; 18: 259. doi: 10.11604/pamj.2014.18.259.4036

23. Feng R, Gu X, Hu J, Lang L, Bi H, Guo J, Pan L. Surgical treatment and radiotherapy of epidermoid cyst with malignant transformation in cerebellopontine angle. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(1): 312-315.

24. Savardekar AR, Singh H, Gupta SK, Rane S, Radotra BD. Atypical features of a midline pre-pontine epidermoid cyst. *Br J Neurosurg.* 2013; 27(3): 390-392. doi: 10.3109/02688697.2012.741734

25. Santos-Franco JA, Vallejo-Moncada C, Collado-Arce G, Villalpando-Navarrete E, Sandoval-Balanzario M. Epidermoid neoplasm of the fourth ventricle. Report of two cases. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51(4): 468-471.

26. Davies JM, Trinh VT, Sneed PK, McDermott MW. Radiotherapy for recurrent epidermoid cyst. *J Neurooncol.* 2013; 112(2): 307-313. doi: 10.1007/s11060-013-1065-y

27. Singh N, Symons SP, Montanera W, Kaderali Z, Muller PJ, Munoz DG, Marotta TR. Hemorrhagic epidermoid cyst in a patient with generalized tonic clonic seizure. *J Clin Neurosci.* 2013; 20(5): 750-752. doi: 10.1016/j.jocn.2012.03.051

28. Chon KH, Lee JM, Koh EJ, Choi HY. Malignant transformation of an epidermoid cyst in the cerebellopontine angle. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012; 52(2): 148-151. doi: 10.3340/jkns.2012.52.2.148

29. Burnham JM, Lewis K. Intracranial extension of an orbital epidermoid cyst. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016; 32(6): 135-136. doi: 10.1097/IOP.0000000000000327

30. Nawashiro H, Higo R, Tokumaru AM, Tsuzuki N, Shima K. Diffusion-weighted MRI of an intracranial epidermoid with malignant transformation. *Neuroradiology.* 2001; 43(10): 891.

31. Karantanis AH. MR imaging of intracranial epidermoid tumors: specific diagnosis with Turbo-FLAIR pulse sequence. *Comput Med Imaging Graph.* 2001; 25(3): 249-255. doi: 10.1016/S0895-6111(00)00069-0

32. Lawrence JE, Tajsic T, Kolias AG, Garnett MR. Giant intradiploic epidermoid cyst with intracranial extension. *Br J Neurosurg.* 2016; 30(3): 363-364. doi: 10.3109/02688697.2015.1100271

33. Medhi G, Saini J, Pandey P, Mahadevan A, Prasad C. T1 hyperintense prepontine mass with restricted diffusion – a white epidermoid or a neuroenteric cyst? *J Neuroimaging.* 2015; 25(5): 841-843. doi: 10.1111/jon.12226

34. Ramdasi R, Mahore A, Kulkarni A, Rangarajan V, Patil M, Kawale J. Epidermoid causing ischemic stroke in the brainstem. *Case Rep Neurol Med.* 2014; 2014: 801615. doi: 10.1155/2014/801615

35. Pikis S, Margolin E. Malignant transformation of a residual cerebellopontine angle epidermoid cyst. *J Clin Neurosci.* 2016; 33: 59-62. doi: 10.1016/j.jocn.2016.04.008

36. Hasturk AE, Basmaci M, Yilmaz ER, Kertmen H, Gurer B, Atilgan AO. Giant intradiploic epidermoid cyst presenting as solitary skull mass with intracranial extension. *J Craniofac Surg.* 2013; 24(6): 2169-2171. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a2d820

Сведения об авторах

Бывальцев Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный нейрохирург ОАО «РЖД»; руководитель центра нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД»; заместитель директора по международной и инновационной деятельности, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Калинин Андрей Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач нейрохирургического отделения, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД», e-mail: andrei_doc_v@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2707-0511>

Белых Евгений Георгиевич – врач-нейрохирург, ассистент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: belykhevgenii@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2060-5739>

Антипина Светлана Львовна – врач-патологоанатом, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД», e-mail: antipina-sl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4556-3881>

Бадагуев Дмитрий Игоревич – ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: badaguyka206@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6589-4701>

Information about the authors

Vadim A. Byvaltsev – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon of ОАО "RZD"; Head of the Neurosurgery Center, Railway Clinical Hospital at the Station of Irkutsk-Passazhirskiy ОАО "RZD"; Deputy Director for International and Innovative Activities, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Andrey A. Kalinin – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Neurosurgeon, Railway Clinical Hospital at the Station of Irkutsk-Passazhirskiy ОАО "RZD", e-mail: andrei_doc_v@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2707-0511>

Evgenii G. Belykh – Neurosurgeon, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University, e-mail: belykhevgenii@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2060-5739>

Svetlana L. Antipina – Pathologist, Railway Clinical Hospital at the Station of Irkutsk-Passazhirskiy ОАО "RZD", e-mail: antipina-sl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4556-3881>

Dmitry I. Badaguyev – Resident of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University, e-mail: badaguyka206@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6589-4701>

Статья получена: 09.07.2018. Статья принята: 11.03.2019. Статья опубликована: 24.04.2019.
Received: 09.07.2018. Accepted: 11.03.2019. Published: 24.04.2019.

Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза

Лубянский В.Г., Сероштанов В.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Сероштанов Василий Владимирович, e-mail: basner89@mail.ru

Резюме

Актуальность. Проблема хронического панкреатита в последние годы стоит остро, прежде всего, в связи с возникновением осложнений и болевого синдрома, который вынуждает обращаться к хирургу. Основной причиной летальных исходов является несостоятельность панкреатокишечного анастомоза и возникновение кровотечений в полость панкреатокишечного анастомоза (40 %).

Цель исследования: улучшить результаты дуоденумсохраняющих резекций путём внедрения технологии герметизации панкреатокишечного анастомоза.

Материалы и методы. В клинике оперировано 225 пациентов с хроническим панкреатитом. Всем больным до операции и в послеоперационном периоде проводились клинические и биохимические исследования, выполнялась операция Фрея. Больные были разделены на две группы. Первая группа – сравнения, включала 184 (81,8 %) пациента, которым формировался панкреатоэнтероанастомоз без дополнительных способов герметизации. Вторая группа – основная, состояла из 41 (18,2 %) пациента, которым шов панкреатокишечного анастомоза укрепляли клеевым композитом или петлёй тонкой кишки.

Результаты. В контрольной группе после операции были зарегистрированы осложнения у 19 (8,4 %) пациентов: несостоятельность – у 6 (3 %), кровотечения в просвет панкреатоэнтероанастомоза – у 9 (4 %), летальность составила 1,8 % (4 пациента). В основной группе осложнений не было. Анализ содержания амилазы в дренажной жидкости выявил высокие значения в контрольной группе на 3-и сутки – 916 ± 15 Е/л, в сравнении с основной группой – 437 ± 16 Е/л ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что причиной несостоятельности панкреатокишечного анастомоза является проникновение ферментов через зону панкреатокишечного анастомоза в брюшную полость. При анализе результатов оказалось, что у пациентов с герметизацией ни в одном случае не обнаружена несостоятельность панкреатокишечного анастомоза.

Заключение. Поступление ферментов разрушает герметичность наложенного соустья и характеризуется повышением уровня амилазы в дренажной жидкости. Предложенные технологии герметизации обуславливают уменьшение количества послеоперационных осложнений и улучшение результатов лечения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, криопреципитат, панкреатокишечный анастомоз

Для цитирования: Лубянский В.Г., Сероштанов В.В. Результаты дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы при хроническом панкреатите с применением технологий герметизации панкреатокишечного анастомоза. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 124-128. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.17

The Results of Duodenum-Preserving Resections of the Pancreas in Chronic Pancreatitis Using the Technology of Sealing the Pancreatic-Intestinal Anastomosis

Lubyanskiy V.G., Seroshtanov V.V.

Altai State Medical University (prosp. Lenina 40, Barnaul 656038, Russian Federation)

Corresponding author: Vasily V. Seroshtanov, e-mail: basner89@mail.ru

Abstract

Background. The problem of chronic pancreatitis in recent years is acute, primarily due to the occurrence of complications and pain that forces you to turn to a surgeon. The main cause of deaths is the failure of the pancreatic anastomosis and the occurrence of bleeding into the cavity of the pancreatic intestinal anastomosis (40 %).

Aims: to improve the results of duodenum-preserving resections by introducing the technology of sealing the pancreatic-intestinal anastomosis.

Materials and methods. The clinic operated 225 patients with chronic pancreatitis. All patients before the operation and in the postoperative period were carried out clinical and biochemical studies, the Frey operation was performed. Patients were divided into two groups. The first group, the group of comparison, included 184 (81.8 %) patients with pancreatoenteroanastomosis formed without additional sealing methods. The second group – the main one – consisted of 41 (18.2 %) patients in which the suture of the pancreatic anastomosis was strengthened with an adhesive composite or with the loop of the small intestine.

Results. After the surgery, complications in the control group were recorded in 19 (8.4 %) patients: failure – in 6 (3 %), bleeding into the lumen of pancreatoenteroanastomosis – in 9 (4 %), mortality was 1.8 % (4 persons). There were no complications in the main group.

The analysis of the amylase content in the drainage fluid revealed high values in the control group on the 3rd day – 916 ± 15 U/l, in comparison with the main group – 437 ± 16 U/l ($p < 0.05$).

The data obtained indicate that the cause of insolvency of the pancreatic-intestinal anastomosis is the penetration of enzymes through the pancreatic-cervical anastomosis zone into the abdominal cavity.

When analyzing the results, it turned out that the failure of the pancreatic-intestinal anastomosis was not detected in any case in patients with sealing.

Conclusion. *The escape of enzymes destroys the tightness of the superimposed fistula and is characterized by an increase in the level of amylase in the drainage fluid. The proposed sealing technologies decrease the number of postoperative complications and improve the results of treatment.*

Key words: *chronic pancreatitis, cryoprecipitate, pancreatic-intestinal anastomosis*

For citation: Lubyanskij V.G., Seroshtanov V.V. The Results of Duodenum-Preserving Resections of the Pancreas in Chronic Pancreatitis Using the Technology of Sealing the Pancreatic-Intestinal Anastomosis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 124-128. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.17

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема хронического панкреатита в последние годы стоит остро, прежде всего, в связи с возникновением осложнений и болевого синдрома, который вынуждает обращаться к хирургу. Увеличивается количество больных с острым панкреатитом. Хронизация воспалительного процесса у этих больных происходит от 25 до 35 %. В последние годы операцией выбора является дуоденумсохраняющие резекции поджелудочной железы, которые по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией дают меньшую летальность. В литературе описаны преимущества этих операций, которые сводятся к снятию панкреатической гипертензии, меньшей травматичности по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией и дистальной резекцией, и меньшим количеством послеоперационных осложнений [1, 2, 3]. Отдалённые результаты этих операций расцениваются большинством хирургов как хорошие и отличные [4]. Летальность после операций по поводу хронического панкреатита колеблется от 6 до 30 % [5, 6]. Основной причиной летальных исходов является несостоятельность панкреатокишечного анастомоза и возникновение кровотечений в полость панкреатокишечного анастомоза (40 %) [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты дуоденумсохраняющих резекций путём внедрения технологии герметизации панкреатокишечного анастомоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике обследовано и оперировано 225 пациентов с хроническим панкреатитом. Из них: 60 женщин (26,7 %), 165 мужчин (73,3 %). Всем больным до операции и в послеоперационном периоде проводились клинические и биохимические исследования с определением амилазы в крови и в дренажной жидкости, опухолевых маркеров СА-19-9. Инструментальное обследование включало УЗИ органов брюшной полости на аппарате Esaote Mylab, МСКТ брюшной полости (аппарат SOMATOM Definition-128) с внутривенным контрастированием препаратом «Ультравист 370», эндосонография. ФГДС проводилась для оценки состояния 12-перстной кишки и выявления нарушений дренажной функции большого дуоденального сосочка. В процессе операции иссекался участок ткани поджелудочной железы для цитогистологического исследования с последующим осмотром постоянных препаратов.

Пациенты были разделены на две группы. Первая группа – сравнения, включала 184 (81,8 %) пациента с хроническим панкреатитом, которым во время проведения операции Фрея панкреатоэнтероанастомоз фор-

мировался без дополнительных способов герметизации шва путём наложения однорядного или двухрядного шва атравматичным шовным материалом. Вторая группа – основная, состояла из 41 (18,2 %) пациента, которым шов панкреатокишечного анастомоза дополнительно укрепляли клеевыми композитами или петлёй тонкой кишки.

Всем пациентам выполнялась операция Фрея. Поджелудочная железа вскрывалась по ходу проекции Вирсунгова протока с расширенной резекцией ткани поджелудочной железы в области головки, тела и хвоста железы. Иссекалась центральная часть головки с оставлением задней стенки протока [6]. В основной группе нами выбраны два подхода к герметизации панкреатокишечного анастомоза: первый заключался в применении оригинального фибринового композита, который готовился *ex tempore* путём смешивания криопреципитата плазмы с тромбином и добавлением глюконата кальция. Криопреципитат является донатором фибриногена, основным фактором формирования сгустка. Тромбин – компонент процесса свёртывания крови в сочетании с глюконатом кальция способствует быстрому и плотному формированию фибринового сгустка. Препараты наносились на область шва в процессе операции (Патент № 2012141007/14). (Рис. 1, 2)

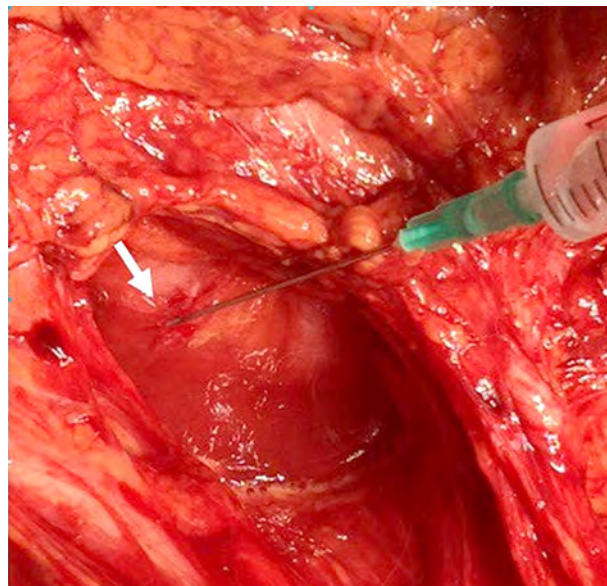


Рис. 1. Формирование фибринового композита, герметизирующего шов панкреатокишечного анастомоза. Этап 1. Нанесение раствора глюконата кальция с тромбином и криопреципитата плазмы.

Fig. 1. Formation of a fibrin composite sealing the suture of the pancreatic-intestinal anastomosis. Step 1. Applying a solution of calcium gluconate with thrombin and plasma cryoprecipitate.

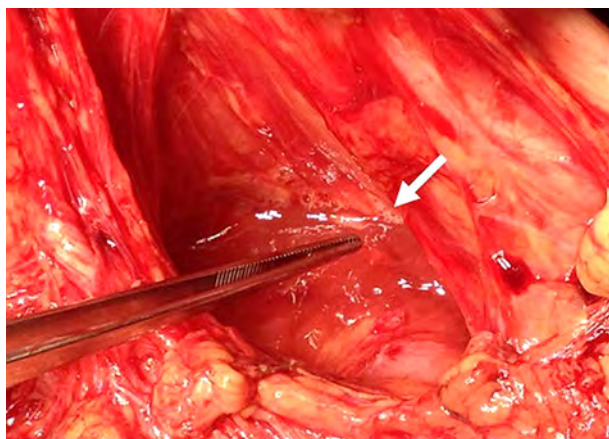


Рис. 2. Формирование фибринового композита, герметизирующего шов панкреатокишечного анастомоза. Этап 2. Образование фибринового сгустка спустя 30–90 с после нанесения компонентов фибринового клея.

Fig. 2. Formation of the fibrin composite sealing the suture of the pancreatic anastomosis. Step 2. Formation of the fibrin clot 30–90 seconds after the application of the components of the fibrin glue.

Второй способ заключается в применении герметизации анастомоза за счёт ткани свободной кишечной петли. Предлагаемый способ герметизации панкреатокишечного анастомоза (Патент на изобретение РФ № 2549484) заключается в том, что изолируют кишечную петлю длиной не менее 60 см с рассечением её для наложения панкреатокишечного анастомоза, отступая 15 см от края культи тонкой кишки с формированием вначале задней, а затем передней губы панкреатокишечного анастомоза непрерывным швом атравматической нитью, с последующим поворотом свободного конца мобилизованной петли в зону передней или задней губы анастомоза и её герметизацией путём наложения швов «кишечная петля – ткань поджелудочной железы» и «кишечная петля – ткань тонкой кишки» в шахматном порядке (рис. 3).

Технологию герметизацией кишечной петлёй применяли в случаях после перенесенного панкреонекроза в анамнезе при сохранённой инфильтрации парапанкреальных тканей не ранее 6 месяцев с момента возникновения острого панкреатита и малом диаметре кишечной петли панкреатокишечного анастомоза, когда второй ряд прорезывался вследствие натяжения.

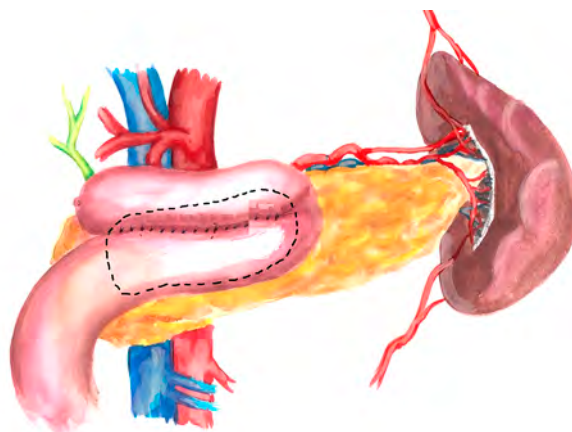


Рис. 3. Схема формирования анастомотической камеры с укреплением шва материалом свободной культи кишечной петли.

Fig. 3. Diagram of the formation of the anastomotic chamber with the strengthening of the suture with the material of the free stump of the intestinal loop.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе сравнения после операции Фрея были выявлены осложнения у 19 (8,4 %) пациентов: несостоятельность – у 6 (3 %) человек, кровотечения в просвет панкреатоэнтероанастомоза зарегистрированы у 9 (4 %) пациентов, летальность составила 1,8 % (4 человека). В основной группе осложнений не выявлено (табл. 1).

При сравнительном анализе оказалось, что основной причиной несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза является ферментативная агрессия сока поджелудочной железы (табл. 2).

Таблица 2
Уровень амилазы в дренажной жидкости в динамике
The level of amylase in the drainage fluid

Сутки после операции	Основная группа	Группа сравнения	Статистическая значимость
1-е сутки	843	1241	$p < 0,05$
2-е сутки	531	1006	$p < 0,05$
3-е сутки	437	916	$p < 0,05$
5-е сутки	72	206	$p < 0,05$
7-е сутки	32	57	$p < 0,05$

Таблица 1
Распределение послеоперационных осложнений по группам
The distribution of postoperative complications in groups

Послеоперационные осложнения	Основная группа, n (%) 41 (18,2 %)	Группа сравнения, n (%) 184 (81,8 %)	Статистическая значимость, $p_{\text{к-о}}$
Несостоятельность ПЭА	0	6 (3 %)	$p < 0,05$
Абсцессы брюшной полости	0	4 (1,8 %)	$p < 0,05$
Кровотечения	0	9 (4 %)	$p < 0,05$
Летальность	0	4 (1,8 %)	$p < 0,05$
Общее количество	0	19 (8,4 %)	$p < 0,05$

У больных контрольной группы в дренажной жидкости среднее содержание амилазы на 3-и сутки составило 916 ± 15 Е/л, причём на 7–10-е сутки амилаза снизилась до 57 ± 3 Е/л ($p < 0,05$).

У больных основной группы в дренажной жидкости среднее содержание амилазы на 3-и сутки составило 437 ± 16 Е/л, на 7–10-е сутки амилаза снизилась до 32 ± 2 Е/л ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что причиной несостоятельности панкреатокишечного анастомоза является проникновение ферментов в послеоперационном периоде через зону панкреатокишечного анастомоза в брюшную полость.

Все оперированные пациенты так же были распределены на группы по типу формирования панкреатического свища в послеоперационном периоде согласно «Классификации послеоперационных панкреатических свищей (POPF)» (2016) [7]. Тип А – 178 пациентов (79,1 %); тип В – 4 пациента (1,8 %); тип С – 2 человека (0,9 %).

Таблица 3
Распределение больных согласно классификации панкреатических свищей

Table 3
The distribution of patients according to the classification of pancreatic fistula

	Основная группа	Группа сравнения
Тип А	0	178
Тип В	0	4
Тип С	0	2

Ранее нами проводились лабораторные исследования по изучению ферментов поджелудочной железы и их свойств по подавлению процесса образования фибринового сгустка [9].

В этой связи нами исследована эффективность подавления секреции большими дозами октреотида 600 мг в сутки, а в одном случае – 900 мг у пациента контрольной группы. В результате, установлено, что октреотид не оказывает существенного влияния на активность амилазы в этой дозе, однако у 4 пациентов из группы с панкреатическим свищем (тип А) обнаружено снижение валовых показателей панкреатического сока с 1241 до 57 Е/л.

При анализе результатов оказалось, что у больных с герметизацией ни в одном случае не обнаружена несостоятельность панкреатокишечного анастомоза. У них в дренажной жидкости амилаза составила 437 ± 17 Е/л на 3-и сутки, что было достоверно ниже по сравнению с группой сравнения. А на 10-е сутки показатель амилазы составил 32 ± 4 Е/л, что оказалось достоверно ниже по сравнению с показателями в группе сравнения. В то же время в системном кровотоке показатели были ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несостоятельность панкреатокишечного анастомоза и возникновение свищей зависят от состояния ткани поджелудочной железы, наличия воспаления в парапанкреальной клетчатке и технологии выполнения операции. Поступление ферментов разрушает герметичность наложенного соустья и характеризуется повышением уровня амилазы в дренажной жидкости. Назначение высоких доз простого октреотида в основном не влияет на валовые показатели количества сока.

Предложенные технологии герметизации обуславливают уменьшение количества послеоперационных осложнений и улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щастный А.Т., Шевченко Т.В., Жаворонкова О.И., Петров Р.В., и др. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? (аналитический обзор). *Хирургия*. 2009; (8): 57-66.
2. Hartwig W, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Management of chronic pancreatitis: conservative, endoscopic and surgical. In: Jarnagin W. (ed.) *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER Saunders; 2012; 871-881.
3. Kahl S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis and diagnosis. In: Jarnagin W. (ed.) *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER Saunders; 2012; 859-870.
4. Tanaka M, Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Yamashita H, et al. Short- and long-term results of modified Frey's procedure in patients with chronic pancreatitis: a retrospective Japanese single-center study. *Kobe J Med Sci*. 2014; 60(2): E30-E36. doi: 10.24546/81008116
5. *Панкреатит* / Под ред. Н.В. Мерзликина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
6. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J Surg*. 2003; 27(11): 1217-1230. doi: 10.1007/s00268-003-7241-z
7. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017; 161(3): 584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014
8. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) – An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007; 142(1): 20-25. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001
9. Лубянский В.Г., Быков В.М., Яцын А.М., Устинов Д.Н., Жариков А.Н., Алиев А.Р., и др. Формирование тканевого ограничительного барьера в забрюшинной клетчатке при панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17(4): 99-105.

REFERENCES

1. Egorov VI, Vishnevsky VA, Schastny AT, Shevchenko TV, Zhavoronkova OI, Petrov RV, et al. Resection of the head of the pancreas by chronic pancreatitis. *Khirurgiya*. 2009; (8): 57-66. (In Russ.)
2. Hartwig W, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Management of chronic pancreatitis: conservative, endoscopic and surgical. In: Jarnagin W. (ed.) *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER Saunders; 2012; 871-881.
3. Kahl S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis and diagnosis. In: Jarnagin W. (ed.) *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. 5th ed. Philadelphia: ELSEVIER Saunders; 2012; 859-870.
4. Tanaka M, Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Yamashita H, et al. Short- and long-term results of modified Frey's procedure in patients with chronic pancreatitis: a retrospective Japanese single-center study. *Kobe J Med Sci*. 2014; 60(2): E30-E36. doi: 10.24546/81008116
5. Merzlikhin NV. (ed.) *Pancreatitis*. М.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
6. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure).

World J Surg. 2003; 27(11): 1217-1230. doi: 10.1007/s00268-003-7241-z

7. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017; 161(3): 584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014

8. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) – An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007; 142(1): 20-25. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001

9. Lubyansky VG, Bikov VM, Yatsyn AM, Ustinov DN, Zharikov AN, Aliev AR, et al. The tissue barrier formation in the retroperitoneal tissue in necrotizing pancreatitis. 2012; 17(4): 99-105. (In Russ.)

Сведения об авторах

Лубянский Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии им. И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Сероштанов Василий Владимирович – ассистент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: basner89@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Information about the authors

Vladimir G. Lubyansky – Dr. Sc. (Med), Professor, Professor at the Department of Intermediate Level Surgery named after I.I. Neymark and Advanced Level Surgery with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Vasily V. Seroshtanov – Teaching Assistant at the Department of Intermediate Level Surgery named after I.I. Neymark and Advanced Level Surgery with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, e-mail: basner89@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Статья получена: 27.12.2018. Статья принята: 04.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 27.12.2018. Accepted: 04.03.2019. Published: 26.04.2019.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.18

Видовое и генетическое разнообразие представителей семейства *Anaplasmataceae*, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*

Дорощенко Е.К.¹, Лисак О.В.¹, Рар В.А.², Сунцова О.В.¹, Савинова Ю.С.¹, Козлова И.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Дорощенко Елена Константиновна, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru

Резюме

Обоснование. На территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области выявлены зоны симпатрии иксодовых клещей четырех видов. В связи с этим научный интерес представляет исследование видового и генетического разнообразия представителей семейства *Anaplasmataceae* в зоне симпатрии ареалов иксодовых клещей близкородственных видов в сравнении с очагами с монодоминантным типом населения клещей.

Цель исследования: изучить видовое и генетическое разнообразие представителей семейства *Anaplasmataceae* в зонах симпатрии иксодовых клещей *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor silvarum*, *D. nuttalli* и *Haemaphysalis concinna*, выявить основных переносчиков и потенциальных резервуарных хозяев эрлихий и анаплазм.

Методы. В ходе исследования было проанализировано 1106 экз. имаго иксодовых клещей и 49 образцов печени мелких млекопитающих. ДНК анаплазм и эрлихий выявляли методом двухраундовой ПЦР в присутствии родо- и видоспецифичных праймеров из области гена 16S рРНК. У части образцов определены нуклеотидные последовательности гена 16S рРНК и фрагмента *groESL* оперона. Секвенирование осуществляли по методу Сэнгера. Сравнительный анализ проводили с использованием программы BLASTN и метода ClustalW. Эпидемиологический анализ данных осуществляли с использованием параметрических методов статистической обработки материала.

Результаты. ДНК *Ehrlichia turis* и *Anaplasma phagocytophilum* была обнаружена во всех исследованных видах клещей, обитающих в зоне симпатрии их ареалов. Однако процент инфицированности таежных клещей был достоверно выше, чем клещей *H. concinna* и *Dermacentor* spp. К потенциальным резервуарным хозяевам представителей семейства *Anaplasmataceae* могут быть отнесены *Microtus oeconomus*, *M. gregalis*, *Myodes rutilus* и *Sorex* spp. При анализе нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК выявлено три генетических варианта анаплазм. Нуклеотидные последовательности *groESL* оперона *A. phagocytophilum* принадлежали к двум генетическим группам.

Ключевые слова: анаплазмы, эрлихии, иксодовые клещи, резервуарные хозяева, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Рар В.А., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Видовое и генетическое разнообразие представителей семейства *Anaplasmataceae*, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 129-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.18

Species and Genetic Diversity of Representatives of the *Anaplasmataceae* Family Found in the Sympatry Zone of the *Ixodes*, *Dermacentor* and *Haemaphysalis* Genera Ticks

Doroshchenko E.K.¹, Lisak O.V.¹, Rar V.A.², Suntsova O.V.¹, Savinova Yu.S.¹, Kozlova I.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (pr. Academica Lavrentyeva 8, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author: Elena K. Doroshchenko, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru

Abstract

Introduction. On the territory of the Ekhirit-Bulagatsky district of the Irkutsk region zones of sympatry of four *Ixodes* ticks species are found, where the species and genetic diversity of infectious agents transmitted through tick bites may be more pronounced than in foci with a mono-dominant type of ticks' population. In this connection, the study of the

species and genetic diversity of representatives of the Anaplasmataceae family in the sympatry zone of the Ixodes ticks of closely related species was of scientific interest.

Objective: To study the species and genetic diversity of members of the Anaplasmataceae family in the zones of sympatry of Ixodes ticks *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor silvarum*, *D. nuttalli* and *Haemaphysalis concinna*, to identify the main carriers and potential reservoir hosts of ehrlichia and anaplasma.

Methods. In the course of the study, 1106 specimens of adult ticks and 49 samples of small mammalian livers from the Ekhirit-Bulagatsky area were analyzed. Anaplasma and ehrlichia DNA were detected by two-round PCR in the presence of genus- and species-specific primers from the 16S rRNA gene region. The nucleotide sequences of the 16S rRNA gene and the fragment of the groESL operon were identified in some samples. Sequencing was carried out according to the Sanger method. Comparative analysis was performed using the BLASTN program and ClustalW method.

Epidemiological data analysis was performed using parametric methods of statistical processing of the material.

Results. The DNA of *Ehrlichia muris* and *Anaplasma phagocytophilum* were detected in all studied species of ticks in their sympatry area. However, the rate of infection of taiga ticks was significantly higher than that of *H. concinna* and *Dermacentor* spp. Potential reservoir hosts of the Anaplasmataceae family members can be classified as *Microtus oeconomus*, *M. gregalis*, *Myodes rutilus* and *Sorex* spp. When analyzing the nucleotide sequences of the 16S rRNA gene, three genetic variants of anaplasma were detected. The nucleotide sequences of the *A. phagocytophilum* groESL operon belonged to two genetic groups.

Key words: anaplasma, Ehrlichia, ixodic ticks, reservoir hosts, polymerase chain reaction

For citation: Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Rar V.A., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Kozlova I.V. Species and Genetic Diversity of Representatives of the Anaplasmataceae Family Found in the Sympatry Zone of the Ixodes, Dermacentor and Haemaphysalis Genera Ticks. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 129-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.18

ВВЕДЕНИЕ

Иркутская область является территорией эндемичной по целому ряду инфекций, как вирусной, так и бактериальной этиологии, передающихся через укус клеща. Основным вектором для большинства клещевых патогенов является таёжный клещ *Ixodes persulcatus*. Однако в передаче возбудителей болезней человека и животных участвуют, в той или иной степени, и другие иксодовые клещи, ареалы которых пересекаются с ареалом таёжного клеща, формируя зоны симпатрии иксодовых клещей близкородственных видов.

Симпатрические отношения создают предпосылки для попеременного попадания вида (геновида, штамма) возбудителя в организм двух (или более) видов клещей, близкое родство которых даёт возможность возбудителю выживать и развиваться. При этом воздействие даже самой ограниченной степени контакта симпатрических видов-переносчиков на интенсивность обмена таксоном возбудителя может быть умножено в силу значительного диапазона вариантов горизонтальной и вертикальной циркуляций патогена на протяжении многих симпатрических поколений переносчиков [1]. Таким образом, в природных очагах одной и той же инфекции среда для возбудителя может быть неодинаковой в областях раздельного и совместного обитания близких видов-переносчиков.

Выбор Эхирит-Буллагатского района в качестве модельной территории для изучения феномена симпатрии и его возможного влияния на видовое и генетическое разнообразие представителей семейства Anaplasmataceae не случаен. Он обусловлен наличием здесь всех основных типов ландшафтов (от таёжного до степного) и, в соответствии с этим, разнообразием обитающей здесь флоры и фауны. На территории Эхирит-Буллагатского района встречаются клещи четырёх видов – *Ixodes persulcatus* (Schulze, 1930), *Dermacentor nuttalli* (Olenev, 1929), *D. silvarum* (Olenev, 1932) и *Haemaphysalis concinna* (Koch, 1844), а фауна, представлена наличием биоценологических группировок, свойственных таёжному, подтаёжному, лесостепному и степному ландшафтам.

В 2006 г. было доказано, что на территории этого района существуют природные очаги гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза

человека (МЭЧ) с циркуляцией в них *Ehrlichia muris* и *Anaplasma phagocytophilum* [2, 3].

Роль мелких млекопитающих в качестве резервуарных хозяев эрлихий и анаплазм в ареале таёжного клеща на территории России показана на примере Свердловской, Новосибирской областей и Хабаровского края [4, 5, 6]. ДНК *A. phagocytophilum*, *E. muris* и «*Candidatus N. mikurensis*» была обнаружена в образцах от мелких млекопитающих на территории данных регионов. Возбудители ГАЧ и МЭЧ выявлены в образцах от полёвок рода *Myodes* и *Microtus*, обыкновенных бурозубок (*Sorex araneus*), восточно-азиатских мышей (*Apodemus peninsulae*) и бурундуков (*Tamias sibiricus*) [4, 5, 6]. В Иркутской области исследования по выявлению бактерий семейства Anaplasmataceae в организме теплокровных животных до недавнего времени не проводились.

ЦЕЛЬ ДАННОЙ РАБОТЫ

Изучить видовое и генетическое разнообразие представителей семейства Anaplasmataceae в зонах симпатрии иксодовых клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, выявить основных переносчиков и потенциальных резервуарных хозяев эрлихий и анаплазм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было проанализировано 1106 экз. имаго иксодовых клещей, отловленных с растительности на флаг в лесных, лесостепных и степных биотопах Эхирит-Буллагатского района, из которых 522 экз. были представлены клещами *I. persulcatus*, 408 – *H. concinna* и 176 – клещами рода *Dermacentor* spp. В качестве района сравнения был взят Иркутский район Иркутской области, характеризующийся абсолютным доминированием клещей *I. persulcatus*. Проанализировано 1398 экз. имаго таёжных клещей, собранных с растительности на флаг на территории данного района.

Кроме того, были исследованы 49 образцов печени мелких млекопитающих, являющихся прокормителями иксодовых клещей на территории Эхирит-Буллагатского района. Зверьки были пойманы с использованием стандартных зоологических методов.

Суммарные нуклеиновые кислоты экстрагировали из клещей и образцов тканей животных с помощью

Таблица 1
 Праймеры, используемые при проведении двухраундовой ПЦР, для обнаружения и видовой идентификации эрлихий и анаплазм
 Table 1
 Primers used in the two-round PCR for the detection and species identification of Ehrlichia and Anaplasma

Ген	Нуклеотидные последовательности праймеров (5' → 3')	Температура отжига	Ссылки на авторов
Ген 16SpPHK <i>Anaplasmataceae</i>	Ehr1 (gaacgaacgctggcggaagc) Ehr2(agta(t/c)cg(a/g)accagatagccgc)	57 °C	[5]
	Ehr3 (tgcataggaatctacctagtag) Ehr4 (ctaggaattccgctatcctct)	59 °C	[5]
	Ehr1 (gaacgaacgctggcggaagc) Ehr6 (gaccaaaccttaaatggctgc)	63 °C	[5, 8]
	Ehr7 (taacacatgcaagtcgaacg) Ehr8 (cttcgagttaagccaattcc)	60 °C	[5, 8]
Ген 16S pPHK <i>A. phagocytophilum</i>	HGE1 (cggattattctttagcttg) HGE2 (cttaccgaaccgctacatg)	55 °C	[5]
Ген 16S pPHK <i>E. muris</i>	Em1 (cgaacgtagctaccatagc) Em2 (cgctccaaagttaagctttgt)	55 °C	[5]
<i>groES</i> оперон <i>Anaplasmataceae</i>	HS1-f (cgycagtgggctggaatgaa) HS6-r (ccwccwgtacwacaccttc)	55 °C	[8, 9]
	HS6-f (atagtyatgaaggagagtgat) HSVR (tcaacagcagctctagtwg)	50 °C	[10]

комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) по инструкции производителя.

ДНК анаплазм и эрлихий выявляли методом двухраундовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в присутствии прямых и обратных родоспецифичных праймеров (табл. 1) из области гена 16S pPHK [5, 7], используя лабораторные наборы производства ЗАО «БИОСАН» (г. Новосибирск). При положительном результате длина ПЦР-продукта составляла 524 н.п.

Видовую принадлежность эрлихий и анаплазм устанавливали на втором этапе с использованием праймеров, специфичных для *A. phagocytophilum* и *E. muris* (табл. 1) [5, 8].

В результате проведения второго раунда ПЦР получали специфические фрагменты длиной 494 н.п. для *A. phagocytophilum* и 539 н.п. для *E. muris*, которые выявляли с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия с последующим облучением ультрафиолетом на трансиллюминаторе.

Для амплификации нуклеотидной последовательности гена 16S pPHK использованы праймеры Ehr1, Ehr6, Ehr7 и Ehr8 [5, 8], для амплификации фрагмента *groES*-оперона – праймеры HS1-f, HS6-r, HS6-f и HSVR [8, 9, 10] (табл. 1).

Полученные ампликоны очищали с помощью GFX колонок («Amersham Biosciences», USA). Для идентификации возбудителей ГАЧ и МЭЧ проводили определение нуклеотидных последовательностей полиморфных участков их генома. Секвенирование осуществляли по методу Сэнгера на автоматическом секвенаторе «ABI Prism 3100 DNAAnaliser» («Applied Biosystems», USA) в Центре секвенирования ДНК СО РАМН, г. Новосибирск. Сравнение расшифрованных нуклеотидных последовательностей с ранее опубликованными в GenBank проводили с использованием программы BLASTN (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>), полученные последовательности анализировали методом ClustalW (<http://www.ebi.ac.uk/clustalw/index.html>).

Эпидемиологический анализ данных осуществляли с использованием параметрических методов статистиче-

ской обработки материала с вычислением стандартной ошибки и критерия Стьюдента [11].

Соблюдение этических норм. Животные для исследования были отловлены с применением живоловок. Перед изъятием органов животные были подвергнуты эвтаназии с использованием хлороформа. Исследования выполнены в соответствии с законодательством РФ, положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (ETS № 123), в частности приложения А и статьи № 5 Конвенции, положениями Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Washington D.S., 2011) и другими нормами международного права, регламентирующими вопросы содержания и использования лабораторных (экспериментальных) животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования на наличие ДНК представителей семейства *Anaplasmataceae* было исследовано 1106 экз. иксодовых клещей, собранных на территории Эхирит-Булагатского района. Результаты исследования представлены в таблице 2. Из иксодовых клещей в общей сложности было выявлено 100 образцов ДНК бактерий семейства *Anaplasmataceae*: 48 изолятов ДНК *E. muris*, 30 – *A. phagocytophilum*, в 19 образцах присутствовала одновременно ДНК *E. muris* и *A. phagocytophilum*.

Инфицированность клещей *I. persulcatus* *E. muris*, *A. phagocytophilum* и одновременно двумя этими патогенами составила 7,1 %, 3,3 % и 2,7 % соответственно. Процент зараженности клещей *H. concinna* был значительно ниже. В клещах *Dermacentor* spp. ДНК *E. muris* детектирована в 2,0 % случаев, ДНК *A. phagocytophilum* – в 1,7 % случаев. Микст-инфицирование клещей этого вида одновременно двумя патогенами в ходе нашего исследования не выявлено.

Было показано, что различия в уровне инфицированности разных видов иксодовых клещей в Эхирит-Булагатском районе статистически значимы. Для выборки клещей *I. persulcatus* и *H. concinna* критерий Стьюдента

составил $t = 4,6$, при сравнении инфицированности клещей *I. persulcatus* и *Dermacentor* spp. $t = 3,7$ (при $K > 500$: $t_{\text{крит.}} = 1,96$ при $p < 0,05$; $t_{\text{крит.}} = 2,58$ при $p < 0,01$). В то время как между клещами *H. concinna* и *Dermacentor* spp. статистически значимой разницы в уровне инфицированности эрлихиями и анаплазмами не обнаружено $t = 1,0$ ($K > 500$, $p < 0,05$, $t_{\text{крит.}} = 1,96$).

Параллельно с исследованиями в Эхирит-Булагатском районе нами проведено изучение инфицированности клещей бактериями семейства *Anaplasmataceae* в Иркутском районе Иркутской области (табл. 3). Это район характеризуется монодоминантным типом населения иксодовых клещей, с абсолютным преобладанием клеща *I. persulcatus*.

Сравнительный анализ инфицированности таёжных клещей из Эхирит-Булагатского и Иркутского районов Иркутской области показал, что доля клещей, инфицированных эрлихиями и анаплазмами, почти вдвое выше в зоне симпатрии иксодовых клещей, чем в зоне с монодоминантным обитанием этого вида клещей.

Нами отмечено, что инфицированность представителями семейства *Anaplasmataceae* является более высокой

у *I. persulcatus*, чем других иксодид. По всей видимости, именно этот вид клещей является основным переносчиком эрлихий и анаплазм, как в зоне симпатрии иксодовых клещей, так и на территории с монодоминантным типом населения клещей.

Для выявления ДНК бактерий семейства *Anaplasmataceae* в организме теплокровных животных, являющихся прокормителями иксодовых клещей и, следовательно, потенциальными резервуарными хозяевами возбудителей МЭЧ и ГАЧ в природных очагах, нами было проанализировано 49 образцов печени мелких млекопитающих, отловленных в лесостепных и степных биотопах Эхирит-Булагатского района.

Видовой состав животных и результаты исследования приведены в таблице 4. Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными ранее при исследовании мелких млекопитающих в других регионах [5, 6].

С учётом данных, в том числе по микстинфицированным животным, к числу потенциальных резервуарных хозяев моноцитарных эрлихий на территории Эхирит-Булагатского района, могут быть отнесены: полёвка-эко-

Результаты исследования методом ПЦР иксодовых клещей, собранных в Эхирит-Булагатском районе

Таблица 2

The results of a PCR study of Ixodic ticks collected in the Ekhirit-Bulagatsky district

Table 2

Вид клеща	Исследовано клещей	Всего положительных образцов	Обнаруженные виды бактерий		
			<i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>E. muris/ A. phagocytophilum</i>
<i>I. persulcatus</i>	522	71 (13,6 ± 1,5 %)	37 (7,1 ± 1,1 %)	17 (3,3 ± 0,8 %)	14 (2,7 ± 0,7 %)
<i>Dermacentor</i> spp.	176	9 (5,1 ± 1,7 %)	3 (1,7 ± 1,0 %)	6 (3,4 ± 1,4 %)	–
<i>H. concinna</i>	408	20 (4,9 ± 1,1 %)	8 (2,0 ± 0,7 %)	7 (1,7 ± 0,6 %)	5 (1,2 ± 0,5 %)
Всего	1106	100 (9 ± 0,9 %)	48 (4,3 ± 0,6 %)	30 (2,7 ± 0,5 %)	19 (1,7 ± 0,4 %)

Примечание. * – в 3 образцах бактерии семейства *Anaplasmataceae* не определены до вида.

Результаты исследования методом ПЦР клещей *I. persulcatus*, собранных в Иркутском районе Иркутской области

Таблица 3

The results of the PCR study of *I. persulcatus* ticks collected in the Irkutsk region of the Irkutsk Oblast

Table 3

Вид клеща	Исследовано клещей	Всего положительных образцов	Обнаруженные виды бактерий		
			<i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>E. muris/ A. phagocytophilum</i>
<i>I. persulcatus</i>	1398	104 (7,4 ± 0,7 %)	49 (3,5 ± 0,5 %)	42 (3,0 ± 0,5 %)	13 (0,9 ± 0,3 %)

Результаты исследования грызунов, отловленных на территории Эхирит-Булагатского района, на присутствие ДНК *E. muris* и *A. phagocytophilum*

Таблица 4

The results of a study of rodents caught in the territory of the Ekhirit-Bulagatsky district for the presence of *E. muris* and *A. phagocytophilum* DNA

Table 4

№	Вид животного	Количество исследованных особей	Число образцов, в которых обнаружена ДНК		
			<i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>E. muris + A. phagocytophilum</i>
1	Полёвка-экономка (<i>Microtus oeconomus</i>)	17	–	2*	2
2	Узкочерепная полёвка (<i>Microtus gregalis</i>)	4	1	–	–
3	Бурозубка (<i>Sorex</i> spp.)	21	2	–	–
4	Красная полёвка (<i>Myodes rutilus</i>)	5	–	2*	1
5	Красно-серая полёвка (<i>Myodes rufocanus</i>)	1	–	–	–
6	Серая крыса (<i>Rattus norvegicus</i>)	1	–	–	–
	Всего (абс.%)	49	3 (6,1%)	4 (8,2%)	3 (6,1%)

Примечание. * – в одном из образцов одновременно обнаружена РНК вируса клещевого энцефалита.

номка (*M. oeconomicus*), узкочерепа полёвка (*M. gregalis*), красная полёвка (*M. rutilus*) и буроzubки (*Sorex spp.*). Возможными резервуарными хозяевами *A. phagocytophilum* являются *M. oeconomicus* и *M. rutilus*.

ДНК «*Candidatus N. mikurensis*» при исследовании клещей и грызунов в Эхирит-Булагатском районе не обнаружена, что вероятнее всего обусловлено небольшим объёмом выборки, так как, как правило, инфицированность иксодовых клещей этой бактерией не превышает 1 % [8]. На территории Иркутского района ДНК «*Candidatus N. mikurensis*» была выявлена в клещах *I. persulcatus*.

Ранее были определены нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рРНК *E. muris* длиной 1299 н.о. для образцов от клещей и мелких млекопитающих, отловленных на территории различных областей России [9, 12, 13]. Все они были идентичны друг другу и нуклеотидной последовательности *E. muris* (GenBank AB196302), выявленной у грызунов в Японии [14, 15], и отличались двумя нуклеотидными заменами от последовательности *E. muris* (GenBank AB013009), которая была впервые генотипирована в Японии в 1999 г. в клещах и грызунах [15]. Типичным образцом *E. muris* на территории азиатской части России является образец Nov-Ip 205, нуклеотидные последовательности которого занесены в базу данных GenBank под номерами GU358686 (*groESL* оперон) и GU358691 (ген 16S рРНК). Было установлено, что последовательности фрагмента гена 16S рРНК *E. muris* являются высоко консервативными.

У образца Irk-Hc313, полученного от клеща *H. concinna* из Эхирит-Булагатского района, была определена нуклеотидная последовательность *groESL* оперона длиной

1315 н.о. Она оказалась идентичной последовательностям *groESL* оперона образцов *E. muris*, выявленных ранее в клещах *I. persulcatus* в Новосибирской области (GU358686), Хабаровском крае (GU358689) и Иркутской области (Irk-Ip615, Irk-Ip635), и отличалась двумя заменами от последовательности *groESL* оперона из клещей в Японии (AF210459) [16, 17].

В ходе выполнения исследования нами определены нуклеотидные последовательности гена 16S рРНК и *groESL* оперона *A. phagocytophilum* у 5 образцов от клещей *I. persulcatus*, собранных в Эхирит-Булагатском районе (табл. 5).

Нуклеотидные последовательности *groESL* оперона и гена 16S рРНК образцов Irk-Ip2, Irk-Ip2620, Irk-Ip137 были идентичны последовательностям образца из Новосибирска Nov-Ip456. Нуклеотидная последовательность гена 16S рРНК образца Irk-Ip645 была идентична последовательности Irk-Ip820 из Иркутского района (табл. 5).

Нуклеотидные последовательности гена 16S рРНК и *groESL* оперона образца Irk-Ip662 зарегистрированы в базе данных GenBank под номерами HM366572 (*groESL* оперон) и HM366584 (16S рРНК). Генетические варианты последовательностей этого образца обнаружены только Эхирит-Булагатском районе Иркутской области, в других регионах Сибири и Дальнего Востока подобные нуклеотидные последовательности *A. phagocytophilum* не обнаружены.

По результатам секвенирования гена 16S рРНК образцов из Эхирит-Булагатского района выявлено три генетических варианта *A. phagocytophilum* – 1, 4, 5 (табл. 5).

Генетический вариант 1 (образцы Irk-Ip-2, Irk-Ip2620). Нуклеотидная последовательность гена 16S рРНК

Таблица 5
Генетические варианты *A. phagocytophilum*, выявленные на территории Эхирит-Булагатского и Иркутского районов

Detection of various variants of *A. phagocytophilum* in the territory of Ekhirit-Bulagatsky and Irkutsk districts

Образец	<i>groESL</i> оперон		16S рРНК	
	Генетический вариант	Идентичная последовательность в базе данных GenBank	Генетический вариант	Идентичная последовательность в базе данных GenBank
Эхирит-Булагатский район				
Irk-Ip2	I	HM366570	1	HM366582
Irk-Ip2620	I	HM366570	1	HM366582
Irk-Ip137	I	HM366570	—*	—
Irk-Ip645	—*	—	4	HM366586
Irk-Ip662	III-h	HM366572	5	HM366584
Иркутский район				
Irk-Ip853	I	HM366570	1	HM366582
Irk-Ip687	I	HM366570	1	HM366582
Irk-Ip625	I	HM366571	2	HM366583
Irk-Ip706	I	HM366571	2	HM366583
Irk-Ip10	III-a	HM366575	4	HM366587
Irk-Ip776	III-b	HM366573	4	HM366585
Irk-Ip50	III-b	HM366573	4	HM366585
Irk-Ip820	III-c	HM366574	4	HM366586
Irk-Ip398	III-c	HM366574	—*	—
Irk-Ip434	III-c	HM366574	—*	—

Примечание. * — нуклеотидная последовательность не определена.

соответствует последовательности, доступной в базе данных GenBank (AF093788), ранее выявленной в крови больных людей [18].

Генетический вариант 4 (Irk-Ip-645) отличается одной нуклеотидной заменой в консервативной области гена 16S рРНК от последовательности редкого генетического варианта *A. phagocytophilum* (GenBank DQ342324), выявленного ранее только на территории Китая в *I. persulcatus* и мелких млекопитающих [19, 20], и тремя нуклеотидными заменами в варибельной области гена 16S рРНК от соответствующей последовательности генетического варианта 1.

Генетический вариант 5 (Irk-Ip662) отличается от варианта 4 одной нуклеотидной заменой в консервативной области гена.

Генетические варианты 2, 3 и 6, ранее описанные в других регионах России [7, 12], в Эхирит-Булагатском районе не обнаружены. В Иркутском районе, кроме выявленных в Эхирит-Булагатском районе вариантов гена 16S рРНК, встречается также генетический вариант 2 *A. phagocytophilum*, но в то же время отсутствует вариант 5 (табл. 5).

Последовательности *groESL* оперона *A. phagocytophilum* отличаются более высоким разнообразием по сравнению с последовательностями гена 16S рРНК. В России было выявлено десять вариантов последователь-

ностей *groESL* оперона, которые могут быть отнесены к трём различным группам (I, II, III) и отличаются по тропизму к позвоночным хозяевам [21, 22].

Гомология нуклеотидных последовательностей *groESL* оперона между разными группами составляет 94,8–94,9 %, внутри групп варьирует от 99,7 до 100 % [8, 21, 22]. Было показано, что на филогенетическом древе нуклеотидные последовательности групп I и II – образцы из России вместе с аналогичными последовательностями образца, выделенного от полёвки из Швейцарии (AF192796), – формируют отдельный достаточно гомогенный кластер. В то время как генетическая группа III была крайне гетерогенна и содержала восемь вариантов нуклеотидных последовательностей, обозначенных IIIa–IIIh (рис. 1). Все они вошли в кластер, сформированный нуклеотидными последовательностями образцов *A. phagocytophilum* от клещей и бурундуков. Эти последовательности различаются между собой 1–4 нуклеотидными заменами [21, 22].

Образцы ДНК *A. phagocytophilum* из Эхирит-Булагатского района по результатам анализа нуклеотидных последовательностей *groESL* оперона были отнесены к I и III группам (табл. 5). К этим же группам отнесены все обнаруженные к настоящему времени в Иркутской области образцы нуклеотидных последовательностей *groESL* оперона *A. phagocytophilum*. Однако спектр генетических

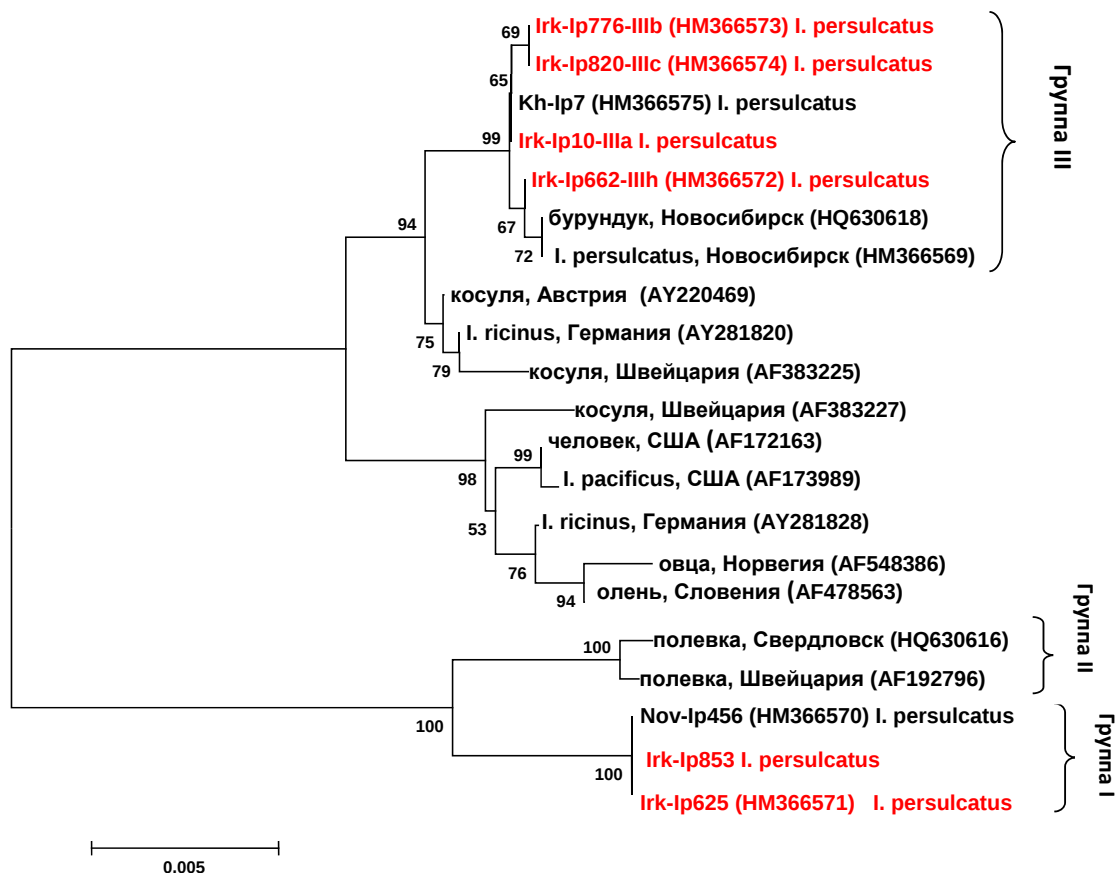


Рис. 1. Дендрограмма сходства нуклеотидных последовательностей фрагмента *groESL* оперона *A. phagocytophilum* (1245 н.о.), построенная с использованием метода NJ. Шкала представляет 0,5 % дивергенции. Красным цветом выделены последовательности из Иркутской области.

Fig. 1. Dendrogram of nucleotide sequence similarity of the *groESL* operon fragment of *A. phagocytophilum* (1245 nb), constructed using the NJ method. The scale represents 0.5 % divergence. Sequences from the Irkutsk Region are highlighted in red.

вариантов нуклеотидных последовательностей, отнесённых к III группе, в Иркутском районе Иркутской области отличался от варианта в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis* в Эхирит-Булагатском районе.

Сравнение генетических вариантов *A. phagocytophilum*, циркулирующих в областях симпатрии *I. persulcatus*/*I. trianguliceps* на территории Западной Сибири и *I. ricinus*/*I. trianguliceps* на территории Европы, позволило выявить генетическую линию анаплазм, характерную только для *I. trianguliceps* [22, 23].

В нашем исследовании выявить генетический вариант, ассоциированный с каким-либо определённым видом клещей, не удалось, т.к. изучалась только генетическая вариабельность образцов *A. phagocytophilum* от клещей *I. persulcatus* в областях раздельного и совместно-го обитания близких видов-переносчиков. Исследования в этом направлении будут продолжены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено широкое распространение на территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области очагов МЭЧ и ГАЧ с циркуляцией в них *E. muris* и *A. phagocytophilum*. ДНК этих возбудителей была обнаружена как в иксодовых клещах, так и в образцах печени от мелких млекопитающих.

Основным переносчиком бактерий семейства *Anaplasmataceae* в зоне симпатрии иксодовых клещей на территории Эхирит-Булагатского района является таёжный клещ *I. persulcatus*. Клещи *H. concinna* и *Dermacentor* spp. выполняют роль дополнительных переносчиков. Установлено, что к числу потенциальных резервуарных хозяев представителей семейства *Anaplasmataceae* на территории Эхирит-Булагатского района, могут быть отнесены: полёвка-экономка (*M. oeconomus*), узкочерепная полёвка (*M. gregalis*), красная полёвка (*M. rutilus*) и бурозубки (*Sorex* spp.).

Показано, что нуклеотидная последовательность *groESL* оперона от клеща *H. concinna* из Эхирит-Булагатского района идентична последовательностям *groESL* оперона образцов *E. muris*, выявленных ранее в клещах *I. persulcatus* в Новосибирской области, Хабаровском крае и Иркутской области (Irk-Ip 615, Irk-Ip 635) и отличается только двумя заменами от последовательности *groESL* оперона из клещей в Японии. Учитывая полученные ранее результаты и данные литературы, можно заключить, что нуклеотидные последовательности *E. muris* являются высоко консервативными и не зависят от вида клеща.

Проведён сравнительный анализ генетической вариабельности *A. phagocytophilum* в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis* и в районе с монодоминантным типом населения иксодовых клещей. Показано, что по результатам секвенирования гена 16S рРНК образцов из Эхирит-Булагатского района выявлено три генетических варианта *A. phagocytophilum* – 1, 4, 5, а в Иркутском районе – 1, 2 и 4.

В ходе сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей *groESL* оперона на территории двух районов было установлено, что образцы из обоих районов относятся к генетическим группам I и III. Однако спектр генетических вариантов, отнесённых к группе III по *groESL* оперону, в Эхирит-Булагатском районе в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis* и в Иркутском районе Иркутской области отличался.

Финансирование

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-04-01336_а.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова Н.А. Симпатрия близкородственных видов иксодовых клещей и её возможная роль в паразитарных системах природных очагов трансмиссивных болезней. *Паразитология*. 1999; 33(3): 223-241.
2. Козлова И.В., Злобин В.И., Верхожина М.М., Рар В.А., Лисак О.В., Дорощенко Е.К., и др. Результаты рекогносцировочных исследований по моноцитарному эрлихиозу и гранулоцитарному анаплазмозу человека в Прибайкалье. *Acta biomedica scientifica*. 2007; 3(55): 112-116.
3. Козлова И.В., Верхожина М.М., Дёмина Т.В., Джиоев Ю.П., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., и др. Сочетанные очаги трансмиссивных клещевых инфекций на территории Прибайкалья. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 4(53): 40-46.
4. Ливанова Н.Н., Рар В.А., Ливанов С.Г., Иголкина Я.П. Разнообразие паразитарных систем с участием мелких млекопитающих и *Ixodes persulcatus* Shulze на Северном Урале. *Сибирский экологический журнал*. 2005; (6): 1079-1084.
5. Рар В.А., Пухова Н.М., Высочина Н.П., Зайнулина З.У., Гуляко Л.Ф., Иванов Л.И. Распространение и генетическое разнообразие эрлихий и анаплазм в таежных клещах и мелких млекопитающих на территории Хабаровского края. *Acta biomedica scientifica*. 2007; 3 (Приложение): 156-159.
6. Rar VA, Livanova NN, Panov VV, Kozlova IV, Pukhovskaya NM, Vysochina NP, et al. Prevalence of *Anaplasma* and *Ehrlichia* species in *Ixodes persulcatus* ticks and small mammals from different regions of Asian part of Russia. *Int J Med Microbiol*. 2008; 298(1): 222-230. doi: 10.1016/j.ijmm.2008.01.001
7. Rar VA, Fomenko NV, Dobrotvorsky AK, Livanova NN, Rudakova SA, Fedorov EG, et al. Tick-borne pathogen detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1708-1715.
8. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, et al. The study of heterogeneity of 16S rRNA gene and *groESL* operone in DNA samples of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia muris*, and "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" determined in *Ixodes persulcatus* ticks on the territory of Ural, Siberia and Far East of Russia. *Mol Gen Microbiol Virol*. 2011; 26(2): 66-73. doi: 10.3103/S0891416811020091
9. Sumner JW, Nicholson WL, Massung RF. PCR amplification and comparison of nucleotide sequences from the *groESL* heat shock operon of *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(8): 2087-2092.
10. Liz JS, Anderes L, Sumner JW, Massung RF, Gern L, Rutti B, et al. PCR detection of granulocytic ehrlichia in *Ixodes ricinus* ticks and wild small mammals in western Switzerland. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(3): 1002-1007.
11. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. *Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала*. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
12. Rar VA, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, Vysochina NP, et al. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in Asian part of Russia. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2010; 1(1): 57-65. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.01.002
13. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, et al. Genetic variability of *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes persulcatus* ticks and small mammals in the Asian part of Russia. *Vector-Borne Zoonot Dis*. 2011; 11(8): 1013-1021. doi: 10.1089/vbz.2010.0266
14. Kawahara M, Suto C, Rikihisa Y, Yamamoto S, Tsuboi Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. *J Clin Microbiol*. 1993; (31): 89-96.
15. Wen B, Rikihisa Y, Mott J, Fuerst PA, Kawahara M, Suto C. *Ehrlichia muris* sp. nov., identified on the basis of 16S rRNA

base sequences and serological, morphological and biological characteristics. *Int J Syst Bacteriol.* 1995; (45): 250-254. doi: 10.1099/00207713-45-2-250

16. Kawahara M, Ito T, Suto C, Shibata S, Rikihisa Y, Hata K, et al. Comparison of *Ehrlichia muris* strains isolated from wild mice and ticks and serologic evidence of humans and animals with *E. muris* as antigen. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(4): 1123-1129.

17. Sumner JW, Storch GA, Buller RS, Liddell AM, Stockham SL, Rikihisa Y, et al. PCR amplification and phylogenetic analysis of groESL operon sequences from *Ehrlichia ewingii* and *Ehrlichia muris*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(7): 2746-2749.

18. Von Loewenich FD, Stumpf G, Baumgarten BU, Rollinghoff M, Dumler JS, Bogdan C. A case of equine granulocytic ehrlichiosis provides molecular evidence for the presence of pathogenic *Anaplasma phagocytophilum* (HGE agent) in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(5): 303-305. doi: 10.1007/s10096-003-0935-1

19. Cao WC, Zhan L, He J, Foley J, De Vlas SJ, Wu XM, Yang H, Richardus JH, Habbema JD. Natural *Anaplasma phagocytophilum* infection of ticks and rodents from a forest area of Jilin Province, China. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(4): 664-668.

20. Cao WC, Zhao QM, Zhang PH, Dumler JS, Zhang XT, Fang LQ, et al. Granulocytic ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from an area in China where Lyme disease is endemic. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11): 4208-4210.

21. Rar VA, Golovljova I. *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and "Candidatus Neoehrlichia" bacteria: pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. *Infect Genet Evol.* 2011; 11(8): 1842-1861. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.019

22. Rar VA, Epikhina TI, Tikunova NV, Yakimenko VV, Malkova MG, Tancev AK, et al. Genetic variability of *Anaplasma phagocytophilum* in ticks and voles from *Ixodes persulcatus*/*Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2014; 5(6): 854-863. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.07.008

23. Blaňarová L, Stanko M, Carpi G, Miklisová D, Víchová B, Mošanský L, et al. Distinct *Anaplasma phagocytophilum* genotypes associated with *Ixodes trianguliceps* ticks and rodents in Central Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2014; 5(6): 928-38. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.07.012.

REFERENCES

1. Filippova NA. Sympathy of closely related species of ixodic ticks and its possible role in the parasitic systems of natural foci of vector-borne diseases. *Parazitologiya.* 1999; 33(3): 223-241. (In Russ.)

2. Kozlova IV, Zlobin VI, Verkhozina MM, Rar VA, Lisak OV, Doroshchenko EK, et al. The results of reconnaissance studies on monocytic ehrlichiosis and human granulocytic anaplasmosis in the Baikal region. *Acta biomedica scientifica.* 2007; 3(55): 112-116. (In Russ.)

3. Kozlova IV, Verkhozina MM, Dyomina TV, Dzhioev YuP, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Combined foci of transmissible tick-borne infections in the Baikal region. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2010; 4(53): 40-46. (In Russ.)

4. Livanova NN, Rar VA, Livanov SG, Igolkina YaP. Diversity of parasitic systems involving small mammals and *Ixodes persulcatus* Schulze in the Northern Urals. *Sibirskiy ehkologicheskij zhurnal.* 2005; (6): 1079-1084 (In Russ.)

5. Rar VA, Pukhovskaya NM, Vysochina NP, Zaynulina ZU, Gulyako LF, Ivanov LI. Distribution and genetic diversity of *Ehrlichia* and *Anaplasma* in taiga ticks and small mammals on the territory of the Khabarovsk Territory. *Acta biomedica scientifica.* 2007; 3 (Supplement): 156-159 (In Russ.)

6. Rar VA, Livanova NN, Panov VV, Kozlova IV, Pukhovskaya NM, Vysochina NP, et al. Prevalence of *Anaplasma* and *Ehrlichia* species in *Ixodes persulcatus* ticks and small mammals from different regions of Asian part of Russia. *Int J Med Microbiol.* 2008; 298(1): 222-230. doi: 10.1016/j.ijmm.2008.01.001

7. Rar VA, Fomenko NV, Dobrotvorsky AK, Livanova NN, Rudakova SA, Fedorov EG, et al. Tick-borne pathogen detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1708-1715.

8. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, et al. The study of heterogeneity of 16S rRNA gene and groESL operone in DNA samples of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia muris*, and "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" determined in *Ixodes persulcatus* ticks on the territory of Ural, Siberia and Far East of Russia. *Mol Gen Microbiol Virol.* 2011; 26(2): 66-73. doi: 10.3103/S0891416811020091

9. Sumner JW, Nicholson WL, Massung RF. PCR amplification and comparison of nucleotide sequences from the groESL heat shock operon of *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(8): 2087-2092.

10. Liz JS, Anderes L, Sumner JW, Massung RF, Gern L, Rutti B, et al. PCR detection of granulocytic ehrlichia in *Ixodes ricinus* ticks and wild small mammals in western Switzerland. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(3): 1002-1007.

11. Savilov ED, Astafyev VA, Zhdanova SN, Zarudnev EA. *Epidemiological analysis: Methods of the statistical processing of materials.* Novosibirsk: Nauka-Tsent; 2011. (In Russian)

12. Rar VA, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, Vysochina NP, et al. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in Asian part of Russia. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2010; 1(1): 57-65. doi: 10.1016/j.ttbdis.2010.01.002

13. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV, Doroshchenko EK, Pukhovskaya NM, et al. Genetic variability of *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes persulcatus* ticks and small mammals in the Asian part of Russia. *Vector-Borne Zoonot Dis.* 2011; 11(8): 1013-1021. doi: 10.1089/vbz.2010.0266

14. Kawahara M, Suto C, Rikihisa Y, Yamamoto S, Tsuboi Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. *J Clin Microbiol.* 1993; (31): 89-96.

15. Wen B, Rikihisa Y, Mott J, Fuerst PA, Kawahara M, Suto C. *Ehrlichia muris* sp. nov., identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological and biological characteristics. *Int J Syst Bacteriol.* 1995; (45): 250-254. doi: 10.1099/00207713-45-2-250

16. Kawahara M, Ito T, Suto C, Shibata S, Rikihisa Y, Hata K, et al. Comparison of *Ehrlichia muris* strains isolated from wild mice and ticks and serologic evidence of humans and animals with *E. muris* as antigen. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(4): 1123-1129.

17. Sumner JW, Storch GA, Buller RS, Liddell AM, Stockham SL, Rikihisa Y, et al. PCR amplification and phylogenetic analysis of groESL operon sequences from *Ehrlichia ewingii* and *Ehrlichia muris*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(7): 2746-2749.

18. Von Loewenich FD, Stumpf G, Baumgarten BU, Rollinghoff M, Dumler JS, Bogdan C. A case of equine granulocytic ehrlichiosis provides molecular evidence for the presence of pathogenic *Anaplasma phagocytophilum* (HGE agent) in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(5): 303-305. doi: 10.1007/s10096-003-0935-1

19. Cao WC, Zhan L, He J, Foley J, De Vlas SJ, Wu XM, Yang H, Richardus JH, Habbema JD. Natural *Anaplasma phagocytophilum* infection of ticks and rodents from a forest area of Jilin Province, China. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(4): 664-668.

20. Cao WC, Zhao QM, Zhang PH, Dumler JS, Zhang XT, Fang LQ, et al. Granulocytic ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from an area in China where Lyme disease is endemic. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11): 4208-4210.

21. Rar VA, Golovljova I. *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and "Candidatus Neoehrlichia" bacteria: pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. *Infect Genet Evol.* 2011; 11(8): 1842-1861. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.019

22. Rar VA, Epikhina TI, Tikunova NV, Yakimenko VV, Malkova MG, Tancev AK, et al. Genetic variability of *Anaplasma phagocytophilum* in ticks and voles from *Ixodes persulcatus*/*Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2014; 5(6): 854-863. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.07.008

23. Blaňarová L, Stanko M, Carpi G, Miklisová D, Víchová B, Mošanský L, et al. Distinct *Anaplasma phagocytophilum* genotypes associated with *Ixodes trianguliceps* ticks and rodents in Central Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2014; 5(6): 928-38. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.07.012.

Сведения об авторах

Дорощенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8209-616>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Рар Вера Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: olga_syntsova@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vipersona2389@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6324-8746>.

Information about the authors

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8209-616>

Oksana V. Lisak – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Vera A. Rar – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: olga_syntsova@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Julia S. Savinova – Junior Research Officer of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vipersona2389@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Статья получена: 14.01.2019. Статья принята: 04.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 14.01.2019. Accepted: 04.03.2019. Published: 26.04.2019.

Сравнительная оценка активности белков апоптоза при воздействии на головной мозг металлсодержащих полимерных нанокомпози́тов

Новиков М.А., Титов Е.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Новиков Михаил Александрович, e-mail: novik-imt@mail.ru

Резюме

Обоснование. Актуальной задачей современной токсикологии является поиск и внедрение адекватных методик оценки безопасности внедряемых в настоящее время лекарственных и диагностических препаратов, содержащих наночастицы металлов. К числу таких препаратов можно отнести субстанции, содержащие наночастицы биогенных металлов – серебро, висмут и гадолиний, которые инкапсулированы в природную биополимерную матрицу арабиногалактана, выделяемого из лиственницы сибирской.

Цель исследования: сравнительная оценка активности белков – регуляторов апоптоза при воздействии нанокомпози́тов, состоящих из наночастиц металлов (серебра, висмута и гадолиния) на природной матрице арабиногалактана.

Методы. Было проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование белка активатора апоптоза caspase-3 и ингибитора апоптоза bcl-2 в нейронах теменно-височной коры головного мозга белых крыс, экспонированных указанными нанокомпози́тами в течение 9 дней в дозе 500 мкг металла на 1 кг массы тела животного. Введение субстанций осуществлялось перорально с помощью атравматичного зонда. Статистическую обработку при оценке результатов исследования производили с помощью программы Statistica 6.1 с применением методики Манна – Уитни.

Результаты. По результатам исследования выявлено, что активация апоптотического процесса происходит лишь при воздействии нанокомпози́та с добавлением наночастиц серебра, реализующаяся в достоверном увеличении процентного содержания всех типов исследуемых нейронов. При воздействии нанокомпози́та с добавлением наночастиц гадолиния наблюдаются разнонаправленные результаты, характеризующие данную субстанцию как избирательно токсичную. Исследование нанокомпози́та с добавлением наночастиц висмута не выявило каких-либо статистически значимых изменений.

Заключение. Полученные данные позволяют предложить в качестве критерия для оценки безопасности введения наночастиц, инкапсулированных на матрице АГ, показатель готовности клеток к апоптозу, определяемый по экспрессии эффекторных белков caspase-3 и bcl-2.

Ключевые слова: апоптоз, арабиногалактан, головной мозг, наночастицы металлов

Для цитирования: Новиков М.А., Титов Е.А. Сравнительная оценка активности белков апоптоза при воздействии на головной мозг металлсодержащих полимерных нанокомпози́тов. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 138-141. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.19

Comparative Evaluation of the Expression of Apoptosis Proteins at the Influence of Metal Containing Polymeric Nanocomposites on the Brain

Novikov M.A., Titov E.A.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (POB 1170, Angarsk 665827, Russian Federation)

Corresponding author: Mikhail A. Novikov, e-mail: novik-imt@mail.ru

Abstract

Background. The creation and the attempt to introduce into medicine new nanostructured materials dictate the need for careful study of their safety for human health and the environment. At the same time, the existing classical approaches to safety assessment do not always objectively reflect the real state of affairs; therefore, there is a need to introduce new approaches, including methods of intracellular safety assessment of nanoparticles and nanomaterials. **The aim** of this study was to evaluate expression level of apoptosis-regular proteins caspase-3 and bcl-2 in neurons of white outbred rats exposed to nanocomposites consisting of nanoparticles of metals (silver, bismuth and gadolinium) on a natural matrix of arabinogalactan isolated from Siberian larch wood.

Materials and methods. Sixty outbred male rats were exposed to nanocomposites for 9 days at a dose of 500 µg of metal per 1 kg of animal body weight. The introduction of substances was carried out orally using atraumatic probe. Study of the activity of proteins of apoptosis modulators caspase-3 and bcl-2 and calculate the percentage of different types of reacted neurons was conducted. Statistics 6.1 was used to process results, p-values less than 0.01 were acknowledged as statistically significant.

Results. It was found that the activation of apoptotic process occurs only when the nanocomposite is affected with the addition of silver nanoparticles, which are realized in a significant increase in the percentage of all types of neurons under study.

Conclusion. Monitoring proteins – regulators of apoptosis can serve as a marker of early damage to nerve cells, since glial cells can form at the site of dead neurons that do not fulfill the main function of transmission of nerve impulses. The results obtained allow us to substantiate the need for a more thorough and prolonged study of silver nanoparticles encapsulated on the arabinogalactan matrix.

Key words: apoptosis, arabinogalactan, brain, metal nanoparticles

For citation: Novikov M.A., Titov E.A. Comparative Evaluation of the Expression of Apoptosis Proteins at the Influence of Metal Containing Polymeric Nanocomposites on the Brain. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 138-141. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.19

ОБОСНОВАНИЕ

В связи с развитием нанотехнологической отрасли в биологии и медицине, в настоящее время активно развиваются исследования и разработки, направленные на синтез и применение препаратов, содержащих полимеры и биогенные металлы в наноразмерной форме в лечебных и диагностических целях. Специалистами института химии им. А.Е. Фаворского ИХЦ СО РАН синтезирована субстанция, состоящая из носителя наночастиц – природного полимера арабиногалактана (АГ), а также функциональных агентов, внедрённых в носитель – наночастицы биогенных металлов (серебро, висмут и гадолиний), которые в макроформе широко применяются в диагностике и медицине [1, 2].

АГ – полимер, выделяемый из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), имеющий разветвлённое строение с молекулярной массой 40 кДа. Установлено, что он обладает иммуномодулирующими и гепатопротекторными свойствами, не токсичен [3].

С учётом перспективы использования данных наноконкомпозитов в качестве инновационных медицинских и диагностических препаратов, их эффективное применение невозможно без предварительной оценки их внутриклеточных эффектов, в том числе готовности клеток к апоптозу, как одному из параметров токсикологического исследования. При этом целесообразно исследование активности ключевых белков – регуляторов апоптоза caspase-3 и bcl-2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка активности белков – регуляторов апоптоза caspase-3 и bcl-2 в нейронах головного мозга лабораторных животных, экспонированных наноконкомпозитами, состоящими из наночастиц серебра, висмута и гадолиния в матрице АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Схема синтеза металлсодержащих наноконкомпозитов идентична для всех изучаемых в данном исследовании металлов и заключается в восстановлении оксида или диоксида элемента (серебро, висмут или гадолиний) при помощи боргидрида натрия в водном растворе галактозосодержащего полисахарида при комнатной температуре с образованием атомов элемента в нулевой степени окисления [4]. Полученные образцы содержали наночастицы серебра, висмута и гадолиния с преобладающим размером 4–8 нм, сферической формы, в нульвалентном состоянии хорошо визуализировались в просвечивающем электронном микроскопе.

В экспериментальных исследованиях были задействованы 60 половозрелых самцов белых беспородных крыс массой 250–290 г, выращенных в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ (ветеринарное удостоверение 238 № 0019943 от 23 мая 2018 г.). Животные содержались в специальном помещении с 12-часовой светлой/тёмной фазой с 19 часов вечера до 7 часов утра, при температуре 22 ± 1 °C и влажности воздуха 55 ± 5 %, а также со свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище. Группы подбирались в соответствии с методическими рекомендациями Роспотребнадзора [5], которые диктуют необходимость

формирования группы животных, получающих чистый субстрат, без добавления наночастиц, в нашем случае – АГ. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принятыми и действующими соглашениями об этическом отношении к лабораторным животным, а также с решением Локального этического комитета ФГБНУ ВСИМЭИ (протокол № 5 от 14.11.2012 г.). Животные были поделены на 5 групп, по 12 особей в каждой. Животным групп AgAG, BiAG и GdAG вводили водный раствор наноконкомпозита с добавлением серебра (Ag), висмута (Bi) и гадолиния (Gd) соответственно из расчёта 500 мкг металла на 1 кг массы животного. В качестве групп сравнения были выбраны группы контроля, особи которой получали по 0,5 мл дистиллированной воды, и группа АГ, в которой животные получали арабиногалактан без добавления наночастиц металлов в дозе, эквивалентной введению наноконкомпозитов. Введение исследуемых наноконкомпозитов осуществлялось перорально атравматическим зондом в течение 9 дней. На следующий день после окончания воздействия исследуемыми субстанциями животных выводили из эксперимента путём декапитации под лёгким эфирным наркозом.

Депарафинизацию срезов и подготовку образцов для исследования также проводили по общепринятой методике [6]. Полученные на микротоме срезы были помещены на полиизоновые стёкла («Menzel», Германия) и окрашены на антитела к белку caspase-3 («Monosan», Нидерланды) в соответствии с протоколом, предложенным производителем, модифицированным данными, описанными в статье Sergeeva с соавт. [7]. Полученные образцы исследовались при помощи светооптического исследовательского микроскопа Olympus BX 51 (Япония) с вводом микроизображений в компьютер при помощи камеры Olympus (Япония). Далее с помощью компьютерной программы анализа изображений «Image Scope S» (Россия, Москва) было проанализировано количество нейронов разных типов: иммунопозитивные (окрашенные на антитела к белкам клетки), иммунонегативные (неокрашенные клетки), тёмные (резко окрашенные клетки без чётко выделенного ядра, зачастую уменьшенные в объёме) [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, USA, лиц. No AXXR004E642326FA) по методике Манна – Уитни. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 1800 микрофотографий, на каждой подсчитано количество тёмных, иммунопозитивных и иммунонегативных нейронов. Исследование активности белка caspase-3 показало, что при введении AgAG наблюдалось статистически значимое по сравнению с группой АГ увеличение процентного содержания всех типов исследуемых клеток, в особенности тёмных (погибших) нейронов (+621,06 %). При воздействии BiAG и GdAG наблюдались разнонаправленные изменения процентного содержания всех типов клеток, не имеющие статистической значимости (рис. 1).

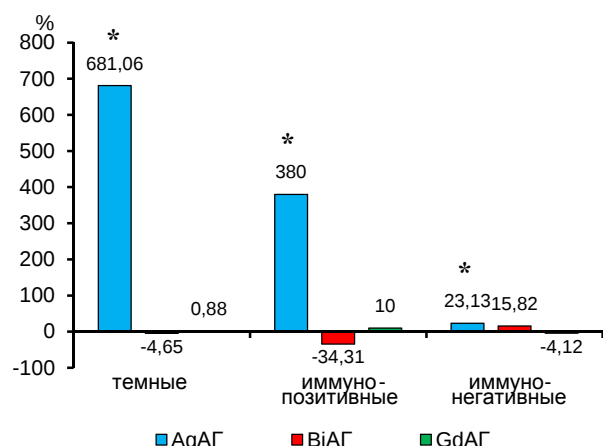


Рис. 1. Активность белка caspase-3 в нейронах белых крыс при воздействии AgAG, BiAG, GdAG. * – различия статистически значимы по сравнению с группой АГ при $p \leq 0,01$.

Fig. 1. Expression of caspase-3 protein in neurons of white rats exposed by AgAG, BiAG, GdAG. * – differences are statistically significant with AG group at $p \leq 0,01$.

При исследовании активности антиапоптотического белка bcl-2 при введении AgAG, аналогично caspase-3, наблюдалось увеличение процентного содержания тёмных и иммунопозитивных нейронов, однако оно было менее выраженным. В случае с BiAG наблюдалось увеличение тёмных нейронов и небольшое снижение иммунопозитивных нейронов, не имеющее статистической значимости. При воздействии GdAG наблюдалось достоверное увеличение количества тёмных и снижение количества иммунопозитивных нейронов, имеющее характер тенденции (рис. 2).

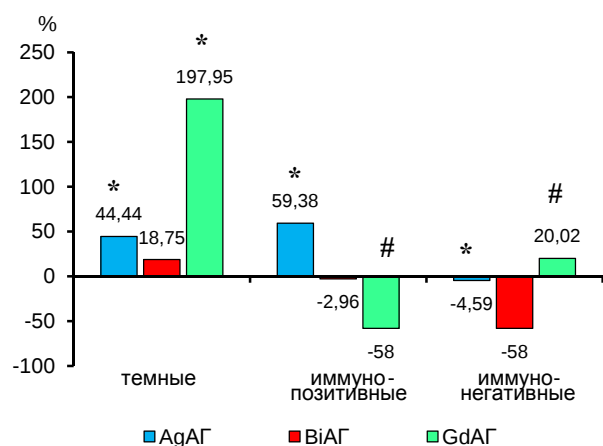


Рис. 2. Активность белка bcl-2 в нейронах белых крыс при воздействии AgAG, BiAG, GdAG. * – различия статистически значимы по сравнению с группой АГ при $p \leq 0,01$; # – различия имели характер тенденции при сравнении с группой АГ при $p \leq 0,01$.

Fig. 1. Expression of bcl-2 protein in neurons of white rats exposed by AgAG, BiAG, GdAG. * – differences are statistically significant with AG group at $p \leq 0,01$; # – differences had a tendency pattern with the AG group at $p \leq 0,01$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сопоставлении результатов иммуногистохимического исследования активности белков-модуляторов caspase-3 и bcl-2 наблюдается активация апоптотического процесса только в группе AgAG, поскольку увеличение

активности caspase-3 относится к числу пусковых реакций биохимического механизма, приводящего к программированной смерти клетки [9]. Большое число погибших нейронов с увеличенной активностью caspase-3 даёт нам возможность предположить, что именно апоптоз стал причиной гибели этих клеток. В группе BiAG не было обнаружено достоверных изменений. В случае с GdAG при исследовании bcl-2 можно говорить об избирательном действии данного нанокompозита на нервные клетки. Результаты не укладываются в логическую стратегию, поскольку наряду с повышением процентного содержания тёмных нейронов, наблюдается снижение содержания иммунопозитивных нейронов, имеющее характер тенденции.

Таким образом, мы считаем, что только при воздействии AgAG наблюдалось повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий, при этом происходило высвобождение растворимых белков, участвующих в апоптозе, в том числе белка caspase-3, и происходила активация каспазного цикла. В это же время в процесс вступали антиапоптотические белки bcl-2, содержащие 4 ВН-домена, однако, исходя из результатов исследования, их активности было недостаточно, чтобы предотвратить развитие каспазного цикла. В дальнейшем «тёмные» (погибшие) нейроны будут замещены глиальными клетками с развитием глиоза и формированием нейродегенеративного процесса, поэтому необходимы дальнейшие пролонгированные исследования.

Статья подготовлена по результатам исследований, финансируемых в рамках интеграционного проекта «Фундаментальные исследования и прорывные технологии как основа опережающего развития Байкальского региона и его межрегиональных связей» (Направление 2 – «Инновационные материалы и технологии, в том числе оборонного назначения, органический синтез, фармацевтика и медицинская химия», Часть 2.1: «Новые высокоэффективные наноструктурированные биосовместимые средства для терапии и иммунопрофилактики, инновационные вакцины и природные биологически активные вещества»), а также по результатам исследований, финансируемых в рамках государственного задания.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача. *Лечащий врач*. 2016; (2): 60-61.
2. Свиридов Н.К., Якобс Л.В., Шимановский Н.Л. Цифровая субтракционная МРТ головного мозга с гадолинием: метод снижения контрастного вещества (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2003; (2): 99-100.
3. Джигоев Ю.П., Юринова Г.В., Сухов Б.Г., Попкова С.М., Ганенко Т.В., Погодаева Н.Н., и др. Гемичеселлюлозы и их нанобиокompозиты – перспективные наноструктурированные синбиотики. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 5(87): 210-212.
4. Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Пройдакова О.А. Нанокompозиты благородных металлов на основе арабиногалактана: получение и строение. *Журнал структурной химии*. 2007; 48(5): 979-984.
5. Оценка безопасности наноматериалов: *Методические рекомендации*. М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2007.
6. Коржевский Д.Э. *Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов*. СПб.: Кроф; 2005.

7. Сергеева Т.Ф., Шиманова М.В., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015; 7(3): 172-182. doi.org/10.17691/stm2015.7.3.21

8. Гайкова О.Н. *Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе*. СПб.: ВЕСЬ; 2015.

9. Сизова Е.А., Мирошников С.А., Полякова В.С., Лебедев С.В., Глушченко Н.Н. Наночастицы меди – модуляторы апоптоза и структурных изменений в некоторых органах. *Морфология*. 2013; 144(4): 47-52.

REFERENCES

1. Plotnikova EYu, Sukhikh AS. Bismuth preparations in the practice of a doctor. *Lechashchiy vrach*. 2016; (2): 60-61. (In Russ.)

2. Sviridov NK, Yakobs LV, Shimanovsky NL. Digital subtractive MRI of the brain with gadolinium: a method of reducing the contrast medium (review of the literature). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2003; (2): 99-100. (In Russ.)

3. Dzhioev YuP, Yurina GV, Sukhov BG, Popkova SM, Ganenko TV, Pogodaeva NN, et al. Hemicelluloses and their nanobiocomposites – promising nanostructured synbiotics. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 5(87): 210-212. (In Russ.)

4. Suhov BG, Aleksandrova GP, Grishchenko LA, Feoktistova LP, Sapozhnikov AN, Projdakova OA. Nanocomposites of noble metals based on arabinogalactan: production and structure. *Zhurnal strukturnoy khimii*. 2007; 48(5): 979-984. (In Russ.)

5. *Assessment of the safety of nanomaterials: Methodological recommendations*. M.: FGUZ Federal Center for Hygiene and Epidemiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2007. (In Russ.)

6. Korzhevsky DE. *Summary of the basics of the histological technique for doctors and laboratory technologists-histologists*. SPb.: Krof; 2005. (In Russ.)

7. Sergeeva TF, Shirmanova MV, Zagaynova EV, Lukyanov KA. Modern Research Techniques of Apoptotic Cell Death (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015. 7(3): 172-182. doi.org/10.17691/stm2015.7.3.21 (In Russ.)

8. Gaikova ON. *Morphological manifestations of general pathological processes in the nervous system*. SPb.: Ves'; 2015. (In Russ.)

9. Sizova EA, Miroshnikov SA, Polyakova VS, Lebedev SV, Glushchenko NN. Copper nanoparticles – modulators of apoptosis and structural changes in some organs. *Morfologiya*. 2013; 144(4): 47-52. (In Russ.)

Сведения об авторах

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: novik-imt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: g57097@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Information about the authors

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: novik-imt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6100-6292>

Evgeny A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biomodeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: g57097@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0665-8060>

Статья получена: 14.01.2019. Статья принята: 20.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 14.01.2019. Accepted: 20.02.2019. Published: 26.04.2019.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.20

Гигантская неорганная забрюшинная опухоль в сочетании с кистой придатков матки

Богомолов Н.И., Гончаров А.Г., Томских Н.Н., Гончарова Ю.Ю.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Богомолов Николай Иванович, e-mail: mangutonon@yandex.ru

Резюме

Описан опыт диагностики и лечения гигантской неорганной забрюшинной опухоли в сочетании с кистой придатков матки.

Больная П., 43 лет, госпитализирована в онкологическое отделение, с диагнозом «Опухоль брюшной полости, правого яичника?». Состояние удовлетворительное, при пальпации живота обнаружено бугристое образование, плотнo-эластической консистенции, от лона до эпигастральной области. При УЗИ выявлено гомогенное опухолевидное образование размером 30×28 см от границ матки до печени. При выполнении срединной лапаротомии обнаружена опухоль (36×26×20 см) гантелеобразной формы в забрюшинном пространстве с вовлечением брыжейки тонкой кишки, нижней горизонтальной части 12-перстной кишки, брыжейки поперечно-ободочной кишки, верхнебрыжеечных сосудов, аорты и тощей кишки. В правых придатках киста 12–15 см в диаметре с заворотом и некрозом. Выполнена аднексэктомия. Экспресс-биопсия лимфоузла выявила клетки, подозрительные на злокачественные. Опухоль мобилизована и удалена единым блоком с забрюшинной клетчаткой, лимфоузлами в сочетании с резекцией 70 см тощей кишки и окончательной резекцией 12-перстной кишки. Образовавшийся дефект кишки 9×7 см ушит прецизионным однорядным швом. Сформирован межкишечный анастомоз «конец-в-конец». Выполнена назоинтестинальная интубация. Брюшная полость ушита, установлены два трубчатых дренажа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: фиброзная гистиоцитома брыжейки кишки с озлокачествлением в центре узла, в яичнике – тотальное геморрагическое пропитывание всех слоёв, отёк. Онкокомиссия рекомендовала наблюдение. Через 1,5 года пациентка обратилась с аналогичной клиникой. Во время лапаротомии обнаружен рецидив опухоли, узлы которой располагались в забрюшинном пространстве, в брюшной полости с прорастанием в органы и крупные сосуды. Случай признан неоперабельным, лапаротомная рана ушита наглухо. Выписана домой через 16 суток после операции.

Ключевые слова: неорганная забрюшинная опухоль, диагностика, хирургия, лечение

Для цитирования: Богомолов Н.И., Гончаров А.Г., Томских Н.Н., Гончарова Ю.Ю. Гигантская неорганная забрюшинная опухоль в сочетании с кистой придатков матки. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 142-145. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.20

Huge Non-Organ Retroperitoneal Tumor in Combination with a Cystoma of Uterine Appendages

Bogomolov N.I., Goncharov A.G., Tomskikh N.N., Goncharova Y.Y.

Chita State Medical Academy (ul. Gor'kogo 39a, Chita 672090, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay I. Bogomolov, e-mail: mangutonon@yandex.ru

Abstract

The article describes the experience of successful diagnostics and treatment of giant non-organ extraperitoneal tumor combined with a cystoma of uterine appendages. Patient P., 43 years old, was hospitalized in the oncology department, diagnosed with "Abdominal tumor, right ovary?". The state was satisfactory, after palpation of the abdomen, a lumpy formation of a densely elastic consistency, from the womb to the epigastric region, was found. An ultrasound revealed a homogeneous tumor formation 30×28 cm from the border of the uterus to the liver. When performing median laparotomy, a dumbbell-shaped tumor (36×26×20 cm) was found in the retroperitoneal space with involvement of the mesentery of the small intestine, lower horizontal portion of the duodenum, mesentery of the transverse colon, superior mesenteric vessels, aorta and jejunum. In the right appendages, a cystoma 12–15 cm in diameter was found, with inversion and necrosis. Adnexectomy was performed. An express lymph node biopsy revealed cells suspicious for malignancy. The tumor was mobilized and removed as a single unit with retroperitoneal tissue, lymph nodes in combination with resection of 70 cm of the jejunum and fenestrated resection of the duodenum. The resulting gut defect 9×7 cm was sutured with a precision single-row suture. Inter-intestinal anastomosis "end-to-end" was formed. Nasointestinal intubation was performed. The abdominal cavity was sutured, and two tubular

drainages were installed. The postoperative period was uneventful. The histological conclusion: fibrous histiocytoma of the mesentery of the intestine with malignancy in the center of the node, in the ovary – total hemorrhagic infiltration of all layers, edema. The tumor conference consultation was recommended. After 1.5 years, the patient was admitted with the same clinical picture. During laparotomy, a tumor recurrence was discovered, the nodes of which were located in the retroperitoneal space, in the abdominal cavity with invasion to organs and large vessels. The case was recognized as inoperable, the laparotomic wound was closed completely. Sixteen days after surgery the patient was discharged.

Key words: non-organ retroperitoneal tumor, diagnosis, surgery, treatment

For citation: Bogomolov N.I., Goncharov A.G., Tomskikh N.N., Goncharova Y.Y. Huge Non-organ Retroperitoneal Tumor in Combination with a Cystoma of Uterine Appendages. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 142-145. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.20

ВВЕДЕНИЕ

Неорганные опухоли в забрюшинном пространстве встречаются редко, протекают скрыто, не имеют патогномичной клинической симптоматики и, нередко, являются находкой во время лапаротомии [1]. Современные средства визуализации – УЗИ, КТ, МРТ, применённые своевременно, помогают диагностировать либо заподозрить опухоль в забрюшинном пространстве [2–4]. Приводим наше наблюдение.

Пациентка П., 43 лет, и.б. 7403, жительница дальней станции Забайкальской железной дороги, поступила в онкологическое отделение клиники с жалобами на резкое увеличение живота и кровянистые выделения из половых путей. Из анамнеза установлено, что до мая 2014 г. была здоровой, очередная и последующие менструации отсутствовали, в связи с чем больная считала себя беременной. Появление кровянистых выделений из половых путей заставило обратиться за помощью, после чего была направлена в Дорожную больницу. После осмотра гинекологом переведена в онкологическое отделение с диагнозом «Опухоль брюшной полости, правого яичника?».

При осмотре: состояние удовлетворительное, астенична. Кожа чистая, периферические лимфоузлы не увеличены, молочные железы мягкие. Дыхание везикулярное, ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, АД 120/60 мм рт. ст., ЧСС 80 в мин. Живот мягкий, пальпируется бугристое образование, плотноэластической консистенции, безболезненное от лона до эпигастральной области. Границы печени по Курлову 9×8×7 см. Селезёнка нормальных размеров. Стул, мочеиспускание в норме.

При влагалищном исследовании матка обычных размеров. Придатки отдельно не определяются, пальпируется вышеописанное образование. Сложилось впечатление, что оно исходит из правых придатков.

В анализе крови ускоренная, до 42 мм, СОЭ и палочкоядерный сдвиг до 6. Анализ мочи и биохимические показатели в норме. УЗИ-исследование показало уплотнение стенок желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы, расширение чашечек правой почки, гомогенное опухолевидное образование размером 30×28 см, от границ матки до печени. Ректороманоскопия патологии не выявила. Больная готовилась к ирригоскопии, однако ночью состояние резко ухудшилось, возникла клиника острого живота, заподозрен заворот кисты, больная переведена в реанимацию, осуществлена предоперационная подготовка.

По экстренным показаниям под наркозом выполнена срединная лапаротомия, в брюшной полости серозно-геморрагический выпот. При ревизии обнаружена гигантская (36×26×20 см) опухоль ганте-

леобразной формы, исходящая из брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства с вовлечением в процесс нижней горизонтальной части 12-перстной кишки, брыжейки поперечно-ободочной кишки, верхнебрыжеечных сосудов, аорты и тощей кишки (рис. 1). Правые придатки представлены кистой до 12–15 см в диаметре с заворотом на 360° и некрозом. Выполнена правосторонняя аднексэктомия. Экспресс-биопсия лимфоузла показала зрелую жировую ткань и клетки, подозрительные на злокачественные. В связи с реальной угрозой кишечной непроходимости решено попытаться удалить опухоль.



Рис. 1. Вид опухоли на операции.

Fig. 1. The view of the tumor during the surgery.

В ходе операции мобилизованы здоровые участки тощей кишки, остро и тупо выделены и отделены верхнебрыжеечные сосуды, опухоль мобилизована с распластанной на ней частью тощей кишки, удалена единым блоком с забрюшинной клетчаткой, лимфоузлами в сопровождении с окончательной резекцией нижней горизонтальной части 12-перстной кишки. Образовавшийся дефект 9×7 см ушит в поперечном направлении атравматической иглой прецизионным однорядным швом. Непрерывность тощей кишки восстановлена межкишечным анастомозом «конец-в-конец». Выполнена назоинтестинальная интубация кишки, зонд проведён до илеоцекального угла. Применены меры абластики и антибластики. Брюшная полость дренирована трубчатыми дренажами и ушита наглухо.

Макропрепарат: Опухоль плотной консистенции, гантелеобразной формы, состоящая из двух, овоидной формы, узлов, срастающихся с тощей кишкой на протяжении 64 см. Общая масса составила 3687 г, на разрезе – «рыбье мясо» (рис. 2). Яичник и маточная труба в виде кисты до 15 см диаметром.

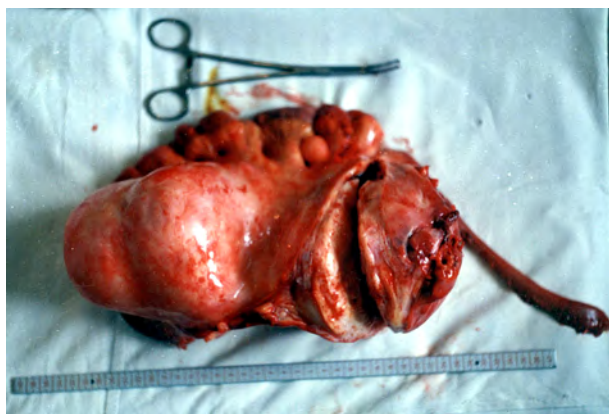


Рис. 2. Операционный макропрепарат.

Fig. 2. Gross specimen examination.

Послеоперационный период протекал без осложнений, зонд удалён на 7-е сутки, дренажи – на 5–7-е сутки, швы сняты на 14-е сутки.

Гистология № 23419-24. Макроскопически: отрезок кишки 98 см, стенки не изменены, слизистая серая, складчатая, в просвете обычное содержимое. В брыжейке два больших узла 14 и 16 см в диаметре, на разрезе белого цвета волокнистого строения. Яичник 7×5×3 см, маточная труба на разрезе с кистой, заполненной сгустками крови и жидкостью. Микроскопически: фиброзная гистиоцитома брыжейки кишки с озлокачиванием в центре узла. Характерен диморфный состав клеток с наличием фибробластоподобных и гистиоидных элементов, а также гигантских многоядерных атипичных клеток типа Тютон и клеток типа остеокластов, поля фиброза, очаговый миксоматоз стромы, встречаются «муаровые» структуры. На периферии – псевдокапсула из зрелых гистиоцито-фибробластных клеток. В стенке кишки строение сохранено, циркуляторные расстройства. В яичнике – тотальное геморрагическое пропитывание всех слоёв, отёк.

Заключение консилиума онкологов: лучевое, химиотерапевтическое лечение не показано. Рекомендовано наблюдение.

Через 1,5 года пациентка обратилась в связи с аналогичной клиникой. Вновь считала себя беременной. После обследования и подготовки в срочном порядке оперирована. Во время лапаротомии диагностирован рецидив опухоли («канцероматоз»), множество опухолевых узлов в забрюшинном пространстве, по всей брюшной полости с прорастанием в поджелудочную железу, желудок, печень, аорту и другие структуры, признаков кишечной непроходимости нет. Случай признан неоперабельным, брюшная полость ушита наглухо. Выписана домой через 16 суток после операции. В дальнейшем, по данным врача линейной больницы, больная погибла от истощения и прогрессирования процесса.

Сведения об авторах

Богомолов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель РФ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: Mangutonon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8511>

Гончаров Андрей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: Genuinandros@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7579-3426>

Томских Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: Tomsikhnata@gmail.com

Гончарова Юлия Юрьевна – врач-терапевт высшей категории, ординатор дневного стационара клиники, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: YLionsun@yandex.ru

При ретроспективной оценке клинического наблюдения, следует отметить, что опухоль могла быть диагностирована на ранней стадии при условии своевременного обращения к специалистам и применением современных средств визуализации. Сложность клинической ситуации состояла в экстренном выполнении вмешательства с ограниченными возможностями экспресс-гистологического исследования. Выбранный объём операции оправдал себя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описано клиническое наблюдение больной, считавшей себя беременной. Оперирована в экстренном порядке с клиникой острого живота, обусловленного заворотом и некрозом кисты придатков матки. Интраоперационно выявлена гигантская неорганный забрюшинная опухоль, прорастающая в 12-перстную и тощую кишку с угрозой возникновения высокой кишечной непроходимости. Киста и забрюшинная опухоль с фрагментом 12-перстной и тощей кишок удалены. В связи с рецидивом опухоли через 1,5 года предпринята диагностическая лапаротомия и случай признан неоперабельным. Уникальность описанного наблюдения представляет практический интерес не только и не столько сложностью морфологической картины заболевания, сколько обоснованными, решительными и профессиональными действиями хирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Маркина Р.Н., Любимцев Д.В., Волчанская С.В., Яргина Е.Е., и др. Особенности диагностики и лечения доброкачественных забрюшинных неорганных опухолей. *Анналы хирургии*. 2003; (4): 40-44.
2. Онкология: национальное руководство / Гл. ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И. 2008; М.: ГЭОТАР-Медиа.
3. Патологическая анатомия: национальное руководство / Гл. ред. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. 2011; М.: ГЭОТАР-Медиа.
4. Aaltonen LA, Hamilton SR, WHO Classification of Tumors. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. 2000; Lyon: Oxford: IARC Press.

REFERENCES

1. Ivanov YuV, Solovyov NA, Markina RN, Luybimtsev DV, Volchanskaya SV, Yargina EE, et al. Features of diagnostics and treatment of benign retroperitoneal non organ tumors. *Annaly khirurgii*. 2003; (4): 40-44. (In Russ.)
2. Chissova VI, Davydova MI. (eds). *Oncology: National Guidelines*. 2008; M.: GEOTAR-Media. (In Russ.)
3. Pal'tsev MA, Kakturskiy LV, Zayrat'yants OV. (eds.) *Pathological anatomy: National Guidelines*. 2011; M.: GEOTAR-Media. (In Russ.)
4. Aaltonen LA, Hamilton SR, WHO Classification of Tumors. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. 2000; Lyon: Oxford: IARC Press.

Information about the authors

Nikolay I. Bogomolov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Inventor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: Mangutonon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8511>

Andrey G. Goncharov – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Course of Operational Surgery and Topographical Anatomy, Chita State Medical Academy, e-mail: Genuinandros@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7579-3426>

Nataliya I. Tomsikh – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: Tomsikhnata@gmail.com

Yuliya Y. Goncharova – High Level Certificate Physician, Resident Physician at the Day Patient Clinical Department, Chita State Medical Academy, e-mail: YLionsun@yandex.ru

Статья получена: 27.06.2018. Статья принята: 20.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 27.06.2018. Accepted: 20.03.2019. Published: 26.04.2019.

Редкие формы кишечной непроходимости у детей

Стальмахович В.Н.¹, Кайгородова И.Н.², Страшинский А.С.², Ли И.Б.², Сапукхин Э.В.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, Россия); ² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664000, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Стальмахович Виктор Николаевич, e-mail: Stal.irk@mail.ru

Резюме

В статье анализируются два редких случая приобретённой кишечной непроходимости у детей. У первого ребёнка в возрасте двух лет, перенёвшего заградительную тотальную колоэзофагопластику по поводу протяжённого послеожогового химического стеноза пищевода, на восьмые сутки послеоперационного периода возникли явления ранней послеоперационной спаечной кишечной непроходимости, которую устранили лапароскопически. На следующий день, на фоне медикаментозной стимуляции кишечника, развилась тонкокишечная инвагинация, диагностированная при ультразвуковом обследовании. Выполнена релапаротомия, дезинвагинация.

У второй девочки в возрасте 15 лет после закрытой травмы живота, ушиба поджелудочной железы через сутки после получения травмы развились явления высокой частичной кишечной непроходимости. Первоначально её причиной считали гематому сумки малого сальника. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и лучевые методы исследования не выявили причины кишечной непроходимости, но после ФГДС наступило клиническое улучшение в течение 3–4 дней, после чего вновь развилась клиника тонкокишечной обтурационной непроходимости, подтверждённой рентгенологически и при лапароскопии. При лапароскопии в среднем отделе тонкой кишки выявили перерастянутый, «белёсый» участок длиной около 12 см, плотный при пальпации, являющийся причиной непроходимости. Через минилапаротомный умбиликальный доступ из брюшной полости была выведена петля тощей кишки с инородным телом внутри. При поперечной энтеротомии из просвета удалён трихобезоар 10×4×4 см, который сместился из желудка и привёл к тонкокишечной непроходимости. Исход лечения в обоих случаях хороший.

Ключевые слова: редкая кишечная непроходимость, дети

Для цитирования: Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Страшинский А.С., Ли И.Б., Сапукхин Э.В. Редкие формы кишечной непроходимости у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 146-149. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.21

Rare Forms of Intestinal Obstruction in Children

Stalmakhovich V.N.¹, Kaigorodova I.N.², Strashinsky A.S.², Li I.B.², Sapukhin E.V.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (b. Gagarina 4, Irkutsk 664000, Russian Federation)

Corresponding author: Viktor N. Stalmakhovich, e-mail: Stal.irk@mail.ru

Abstract

The article analyzes two rare cases of acquired intestinal obstruction in children. In the first child at the age of 2 years, who suffered a retrosternal total colo-esophagoplasty for extended post-burn chemical esophageal stenosis, early postoperative adhesive intestinal obstruction appeared on the 8th day of the postoperative period, which was eliminated laparoscopically. The next day, against the background of drug stimulation of the intestine, a small intestinal invagination developed, diagnosed with ultrasound examination. Relaparotomy and disinvasion were performed. The second patient, the 15 years old girl, who had suffered from closed abdominal injury and a pancreatic injury, manifested the signs of high partial intestinal obstruction a day after the trauma occurred. Initially, its cause was considered to be hematoma of the omental bursa. Fibrogastroduodenoscopy (FGDS) and X-ray diagnostics did not reveal the cause of intestinal obstruction, but after FGDS procedure the patient's condition improved within 3–4 days, and then the clinical signs of small bowel obstructive adhesion confirmed by X-ray and laparoscopy. With laparoscopy in the middle section of the small intestine, a hyperinflated "whitish" section about 12 cm long, dense in palpation, was identified, which was the cause of obstruction. Through minilaparotomic umbilical access from the abdominal cavity, a loop of the jejunum with a foreign body inside was exteriorized. With transverse enterotomy trihobezoar 10×4×4 cm was removed from the lumen, which moved from the stomach and led to obstruction of small intestine. The outcome of the treatment was good in both cases.

Key words: rare intestinal obstruction, children

For citation: Stalmakhovich V.N., Kaigorodova I.N., Strashinsky A.S., Li I.B., Sapukhin E.V. Rare forms of intestinal obstruction in children. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 146-149. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.21

ВВЕДЕНИЕ

В детской практике наиболее частым видом приобретённой кишечной непроходимости является ин-

вагинация или спаечная кишечная непроходимость. Причины и клинические проявления этих заболеваний хорошо изучены и нашли отражение в большом перечне

монографий и диссертационных исследований [1–4]. Однако в практической работе иногда встречаются редкие формы кишечной непроходимости [5, 6], такие как послеоперационная инвагинация и обтурационная тонкокишечная непроходимость, обусловленная инородным телом – трихобезоаром. Редкость патологии всегда создаёт большие трудности для диагностики и правильного выбора лечебной тактики. У детей трихобезоары желудка являются общеизвестным фактом, но его миграция в дистальные отделы кишечной трубки, с нарушением пассажа по ней, мы встретили только в единичных публикациях [7, 8]. Послеоперационная инвагинация считается казуистикой в клинической практике, однако в последние годы появляются сообщения детских хирургов о данном виде кишечной непроходимости [9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении Иркутской областной детской клинической больницы в 2017 году проведено лечение 12 детям с острой кишечной непроходимостью. Наиболее частым видом явилась инвагинация (8 детей), реже – спаечная кишечная непроходимость (2 чел.). Клинические проявления этих заболеваний были классическими и не представляли сложности для диагностики и лечения.

В двух случаях причины непроходимости были нетипичными и вызвали определённые трудности для диагностики. Приводим эти наблюдения.

Первое наблюдение. Пациент Ж., возраст 2 года. Из анамнеза известно, что 17.01.2017 г. ребёнок выпил неизвестное количество химического средства «Антижир». В экстренном порядке ребёнок был госпитализирован в больницу по месту жительства, где в полном объёме проведено лечение ожога пищевода. По результатам эндоскопических исследований был диагностирован химический ожог пищевода II–III степени, распространённый эрозивно-фибринозный эзофагит, на фоне которого начал формироваться тотальный рубцовый стеноз пищевода. Для дальнейшего лечения ребёнок направлен в хирургическое отделение Иркутской государственной областной детской клинической больницы. В связи со стойким нарушением пассажа пищи по пищеводу выполнена операция – лапароскопическая гастротомия.

В последующем, учитывая тотальное поражение пищевода с формированием рубцового стеноза практически на всём протяжении, обуславливающего неэффективность консервативного лечения (бужирования пищевода), ребёнку выставлены показания к проведению хирургического лечения. Операция 26.04.17 г. – лапаротомия, цервикотомия, экстирпация пищевода, одномоментная заградительная колоэзофагопластика толстой кишкой. Пилоромитомия. С третьих суток послеоперационного периода начата энтеральная нагрузка через гастростому. В течение первых 4 суток сохранялись признаки нарушения пассажа по желудочно-кишечному тракту: объём выделившегося желудочного содержимого превышал объём введённого. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости также констатировало признаки нарушения пассажа по кишечнику. Для уточнения уровня кишечной непроходимости проведена гастроэнтерография. Установлено, что контрастное вещество находится в

антральном отделе желудка с горизонтальным уровнем. Луковица двенадцатиперстной кишки растянута газом. В верхней половине брюшной полости определяются множественные чаши Клойбера. Через 60 минут контраст сохраняется в полости желудка. Признаков эвакуации из желудка не выявлено. Заключение: признаки кишечной (тонкокишечной) непроходимости. По совокупности клинических симптомов и результатам лучевых методов обследования выставлены показания к проведению хирургического вмешательства. Проведена лапароскопия (04.05.17 г.), ревизия брюшной полости, при которой разделены спайки, деформирующие тощую кишку. В раннем послеоперационном периоде начата комплексная стимуляция кишечника и продолжена энтеральная нагрузка через гастростому. На фоне проведённой стимуляции кишечника (утром 05.05.17 г.) отделяемое по зонду из желудка увеличилось, присоединился болевой абдоминальный синдром.

Экстренно проведено УЗИ органов брюшной полости, при этом в правой подвздошной области выявлен кишечный инвагинат. На обзорной рентгенограмме брюшной полости установлено, что в верхней половине брюшной полости сохраняются расширенные петли кишечника (тощая кишка) в виде арок, с наличием уровней жидкости и газа (чаши Клойбера). В связи с явлениями кишечной непроходимости проведена релапаротомия, при которой в среднем отделе тонкой кишки выявлен инвагинат протяжённостью до 15 см. Выполнена дезинвагинация. На стенке инвагинированной кишки небольшие кровоизлияния, на брыжейке – гематома, признаков необратимых нарушений микроциркуляции не было. Интраоперационные изменения привели нас к выводу о том, что инвагинация кишечника произошла после лапароскопического устранения непроходимости, на фоне голодной паузы и стимуляции моторики кишечника прозеринном. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений. Ребёнок выписан с выздоровлением.

Второй случай. Пациентка С. 15 лет поступила в хирургическое отделение ИГОДКБ по неотложным показаниям 12.10.17 г. с жалобами на многократную рвоту, выраженный абдоминальный болевой синдром. Из анамнеза было выяснено, что заболела накануне поступления, когда получила травму: упала на живот с высоты собственного роста. Клинически имелись данные за ушиб поджелудочной железы.

При компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства установлено, что поджелудочная железа с ровными контурами, дольчатость отсутствует, структура однородная, полей патологической денситометрии как при нативном, так и при контрастном исследовании не содержит. Паранкреальные прослойки чётко не визуализируются. Паранкреатическая жировая клетчатка не развита. В зоне сканирования визуализируется циркулярное утолщение стенок желудка до 1,0–1,5 см, складчатость не выражена. Заключение: диффузное увеличение хвоста поджелудочной железы. Утолщение стенок желудка.

В комплексе обследования проведена фиброгастроскопия, при которой отмечена гипертрофия складок желудка. По результатам общего и биохимического анализов крови существенных отклонений от нормы не выявлено, кроме умеренного повышения амилазы.

Клинический диагноз: Закрытая травма живота, забрюшинного пространства. Ушиб поджелудочной железы. Частичная дуоденальная непроходимость. Предполагали, что настоящая дуоденальная непроходимость обусловлена гематомой малого сальника. За время нахождения в стационаре проводилась инфузионная, обезболивающая, спазмолитическая, антипротезная терапии.

В связи с сохраняющимися явлениями частичной высокой кишечной непроходимости проведена рентгеноскопия пищевода, желудка от 16.10.17 г. Заключение: пищевод проходим, моторика сохранена, сужения просвета не выявлено. Угол Гиса острый. Желудок обычной формы, слизистая дифференцируется, минимальное количество слизи в просвете желудка, тонус и моторика снижены. Пилорический канал полностью смыкается. Эвакуация из желудка в дистальные отделы снижена. В горизонтальном положении на спине и на правом боку контраст свободно протекает в двенадцатиперстную и тонкую кишку. Заключение: признаки снижения эвакуации из желудка. Гипотония желудка и тонкой кишки. Гастроптоз I ст.

Проведена диагностическая лапароскопия (16.10.17 г.) с ревизией сальниковой сумки, в которой выявлен рыхлый спаечный процесс, явления «перидуоденита», которые расценены как последствия перенесённой травмы – ушиба клетчатки забрюшинного пространства. В послеоперационном периоде отмечалась кратковременная положительная динамика – уменьшение болевого синдрома, отсутствие тошноты.

Начата энтеральная нагрузка с постепенным расширением её объёма, однако с 22.10.17 г. вновь появилась многократная рвота, возобновился абдоминальный болевой синдром. Учитывая ухудшение состояния и клинические признаки нарастания острой кишечной непроходимости, выставлены показания к проведению повторного хирургического вмешательства. При релапароскопии выявлено расширение петель тощей кишки. В 60,0–70,0 см от связки Трейца участок тонкой кишки с «белесоватой» стенкой, деревянистой плотности, на протяжении около 10,0 см. Дистальной петли кишечника спавшиеся. Выполнен минилапаротомный умбиликальный доступ, патологический участок кишки выведен в рану, проведена поперечная энтеротомия и из просвета кишки извлечён плотный трихобезоар размером до 10,0×4,0×4,0 см.

В последующем послеоперационный период протекал без осложнений. После заживления ран и полного восстановления пассажа по желудочно-кишечному тракту, девочка на 7-е сутки после операции выписана в удовлетворительном состоянии по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В детской практике причины приобретённой кишечной непроходимости, как правило, связаны с тремя обстоятельствами: инвагинацией кишок, спаечным процессом в брюшной полости и патологией дивертикула Меккеля. Большинство хирургов в своей работе ни разу не сталкивались с послеоперационной инвагинацией кишок. У нас сложилось мнение, что данная инвагинация имела право называться ятрогенной, поскольку возникла на фоне интенсивной стимуляции кишечника для устранения его послеоперационного пареза.

Сформировавшийся трихобезоар желудка технически невозможно удалить при фиброгастроскопии из-за его больших размеров, формы. В нашем наблюдении смещение его из желудка в дистальные отделы кишечной трубки было связано с механизмом травмы: девочка упала животом (областью эпигастрия) на доску «плашмя» и при этом за счёт чрезмерного давления на желудок стала возможной дислокация трихобезоара. Причём по двенадцатиперстной кишке, через зону изгиба в области связки Трейца его продвижение было достаточно быстрым, так как при фиброгастродуоденоскопии через 8 часов после травмы он не был выявлен. Период относительного благополучия после первой лапароскопии в течение 6 суток можно объяснить приёмом жидкой пищи, которая за счёт хорошей работы желудка с гипертрофированной его стенкой «просачивалась» через безоар в тощей кишке, а при переходе на густую пищу вновь появились явления высокой кишечной непроходимости.

Использование лапароскопии при кишечной непроходимости оправдано, так как сегодняшний уровень её развития позволяет достоверно определить причину, место и характер кишечного блока, а умбиликальный видеоассистированный доступ с выведением петли кишки с безоаром на брюшную стенку делает операцию малотравматичной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие острой кишечной непроходимости в детском возрасте возможно в нестандартных ситуациях, знание которых может помочь хирургу своевременно и правильно принять комплекс диагностических и лечебных мероприятий, что мы и ставили своей задачей при описании данных редких видов кишечной непроходимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подкаменев В.В., Урусов В.А. *Диагностика и лечение инвагинации кишечника у детей*. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та; 1986.
2. Nasir AA, Abdur-Rahman LO, Bamigbola KT, Oyinoeye AO, Abdurraheem NT, Adeniran JO. Is non-operative management still justified in the treatment of adhesive small bowel obstruction in children. *Afr J Pediatr Surg*. 2013; 10(3): 259-264.
3. Lautz TB, Raval MV, Reynolds M, Barsness KA. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss. *J Am Coll Surg*. 2011; 212(5): 855-861. doi 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.061
4. Момынкулов А.О., Турсункулов Б.Ш., Рузуддинов Д.Б., Карталова Д.Ф., Крючков В.А. Современная диагностика и лечение инвагинации кишечника у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4(1): 51-54.
5. Harold B. Urgent treatment of patients with intestinal obstruction. *Emerg Nurse*. 2011; 19(1): 28-31. doi:10.7748/en2011.04.19.1.28.c8447
6. Muñoz MT, Solís Herruzo JA. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99(2): 100-111.
7. Еловой М.М., Борозна В.Г., Кухтарев А.А., Разумова Т.Е. Трихобезоары желудка и тонкой кишки у детей. *Новости хирургии*. 2012; 20(2): 96-100.
8. Коновалов А.К., Петлах В.И., Константинова И.Н., Савельев С.Б., Ганиев Ш.А. Острая кишечная непроходимость как осложнение фитотрихобезоара. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 7(3): 91-94.
9. Пяттеев Ю.Г. Послеоперационная кишечная инвагинация у детей. *Российский Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017; (Приложение): 138-139.

REFERENCES

1. Podkamenev VV, Urusov VA. *Diagnosis and treatment of intussusception in children*. Irkutsk; 1986. (In Russ.)
2. Nasir AA, Abdur-Rahman LO, Bamigbola KT, Oyinloye AO, Abdulraheem NT, Adeniran JO. Is non-operative management still justified in the treatment of adhesive small bowel obstruction in children. *Afr J Pediatr Surg*. 2013; 10(3): 259-264.
3. Lautz TB, Raval MV, Reynolds M, Barsness KA. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss. *J Am Coll Surg*. 2011; 212(5): 855-861. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.061
4. Momynkulov AO, Tursunkulov BS, Ruzuddinov DB, Kartalova DF, Kryuchkov VA. Contemporary diagnosis and management of intussusception children. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014; 4(1): 51-54. (In Russ.)
5. Harold B. Urgent treatment of patients with intestinal obstruction. *Emerg Nurse*. 2011; 19(1): 28-31. doi:10.7748/en2011.04.19.1.28.c8447
6. Muñoz MT, Solís Herruzo JA. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99(2): 100-111.
7. Elovoi MM, Borozna VG, Kuhtarev AA, Razumov TE. Trichobezoars of the stomach and small intestine in children. *Novosti khirurgii*. 2002; 20(2): 96-100. (In Russ.)
8. Konovalov AK, Petlakh VI, Konstantinova IN, Ganiev SA, Savelev SB. Acute intestinal obstruction as a complication of phyto-trichobezoar. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017; 7(3): 91-94. (In Russ.)
9. Pyattoev YG. Postoperative intestinal invagination in children. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017; (Application): 138-139. (In Russ.)

Сведения об авторах

Стальмахович Виктор Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: stal.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Страшинский Алексей Сергеевич – врач детский хирург хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», <http://orcid.org/0000-0002-1911-4468>

Кайгородова Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая хирургическим отделением, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», <http://orcid.org/0000-0002-2332-9285>

Ли Игорь Беокович – заведующий операционным блоком, врач детский хирург хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», <http://orcid.org/0000-0003-1979-4616>

Сапунин Эдуард Владимирович – заместитель главного врача по хирургии, врач-эндоскопист, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: sapukhin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5470-7384>

Information about the authors

Viktor N. Stalmahovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Aleksey S. Strashinskiy – Pediatric Surgeon at the Surgical Department, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, <http://orcid.org/0000-0002-1911-4468>

Irina N. Kaygorodova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Department, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, <http://orcid.org/0000-0002-2332-9285>

Igor B. Li – Head of the Surgery Suite, Pediatric Surgeon at the Surgical Department, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, <http://orcid.org/0000-0003-1979-4616>

Eduard V. Sapukhin – Deputy Chief Surgery Doctor, Endoscopist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, <http://orcid.org/0000-0001-5470-7384>

Информация о вкладе авторов

Стальмахович В.Н. – автор разработки и идеи написания статьи и её редакция.

Страшинский А.С. – курация больного, обработка литературы.

Кайгородова И.Н. – курация больного, написание статьи.

Ли И.Б. – курация больного, написание статьи.

Сапунин Э.В. – курация больного, написание статьи.

Статья поступила: 25.09.2018. Статья принята: 04.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 25.09.2018. Accepted: 04.03.2019. Published: 26.04.2019.

Инородное тело правого главного бронха с перфорацией трахеи (случай из практики)

Стальмахович В.Н.¹, Сапухин Э.В.², Дмитриенко А.П.², Дюков А.А.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, Россия); ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664000, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Стальмахович Виктор Николаевич, e-mail: Stal.irk@mail.ru

Резюме

В статье описан редкий случай лечения ребёнка с инородным телом (шуруп-саморез) трахеобронхиального дерева. В острый период аспирации у девочки развилась тяжёлая гипоксия, терминальное состояние, обусловленное стоянием инородного тела в подсвязочном пространстве, спазмом голосовых связок и обтурацией просвета дыхательных путей. При экстренной интубации трахеи в лечебном учреждении по месту жительства инородное тело дислоцировано дистальнее, что позволило восстановить вентиляцию лёгких, стабилизировать состояние ребёнка и транспортировать в специализированное лечебное учреждение, где проведено рентгенологическое и эндоскопическое обследование. При этом установлено, что у пациента в возрасте 1 года имело место плотное вклинение шляпки самореза в просвет правого главного бронха, а противоположный его острый конец перфорировал левую стенку трахеи над её каринкой. Была потенциально высокая угроза перфорации магистральных сосудов средостения с массивным кровотечением и неблагоприятным исходом. Эндоскопическое удаление инородного тела было технически невозможно из-за особенности его поперечного расположения и перфорации стенки, что послужило показанием к экстренной торакотомии. Была выполнена продольная стернотомия, обеспечившая хороший доступ к дистальному отделу трахеи, главным бронхам и магистральным сосудам. Произведена поперечная бронхотомия в начальном отделе правого главного бронха на половину его окружности, удаление инородного тела, ушивание стенки бронха. Длина извлечённого шурупа-самореза составила 35 миллиметров. Послеоперационный ранний и поздний периоды протекали без осложнений. При контрольном обследовании слизистая правого главного бронха розовая, сосудистый рисунок просматривается, бронх свободно проходим, не деформирован.

Ключевые слова: дети, инородное тело бронха и трахеи

Для цитирования: Стальмахович В.Н., Сапухин Э.В., Дмитриенко А.П., Дюков А.А. Инородное тело правого главного бронха с перфорацией трахеи (случай из практики). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 150-153. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.22

Foreign Body of the Right Main Bronchus with Tracheal Perforation (Case Report)

Stalmahovich V.N.¹, Sapukhin E.V.², Dmitrienko A.P.², Dukov A.A.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (b. Gagarina 4, Irkutsk 664000, Russian Federation)

Corresponding author: Viktor N. Stalmakhovich, e-mail: Stal.irk@mail.ru

Abstract

The article describes a rare case of a foreign body removal from the tracheobronchial tree of a child. In the acute period of aspiration, the girl developed severe hypoxia, a terminal condition caused by the standing of a foreign body in the infraglottic space, a spasm of the vocal cords and obstruction of the lumen of the respiratory tract. In emergency tracheal intubation in a medical institution at the place of residence, the foreign body was moved more distally, which allowed to restore lung ventilation, stabilize the child's condition and transport her to a specialized medical institution where X-ray and endoscopic examination were performed. It was found that the one-year-old patient had a screw cap tightly wedged into the lumen of the right main bronchus, and the screw's opposite sharp end punched the left wall of the trachea above its carina. There was a potentially high risk of perforation of the main vessels of the mediastinum with massive bleeding and an unfavorable outcome. Endoscopic removal of a foreign body was technically impossible due to the peculiarity of its transverse arrangement and perforation of the wall, which served as an indication for emergency thoracotomy. A longitudinal sternotomy was performed, providing good access to the distal trachea, the main bronchi and the great vessels. Then we performed transverse bronchotomy in the initial part of the right main bronchus on half of its circumference, removed the foreign body, sutured the wall of the bronchus. The length of the extracted self-drilling screw was 35 millimeters. Postoperative early and late periods went without complications. At follow-up, mucosal surface of the right main bronchus was pink, the vascular pattern was visible, the bronchus was freely passable, not deformed.

Key words: children, bronchus and trachea foreign body

For citation: Stalmakhovich V.N., Sapukhin E.V., Dmitrienko A.P., Dukov A.A. Foreign body of the right main bronchus with tracheal perforation (case report). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 150-153. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.22

ВВЕДЕНИЕ

Инородные тела трахеобронхиального дерева (ТБД) у детей встречаются довольно часто и отличаются большим разнообразием (от мелких фрагментов пищевых масс до крупных деталей игрушек, пластмассовых и металлических деталей бытовых и прочих приборов). Инородные тела, в основном, аспирируют дети в возрасте до 5 лет (93 %), из них до трёхлетнего возраста – 68 %. Преимущественная локализация инородных тел дыхательных путей у детей в бронхах (65 %), реже – в трахее (22 %) и в гортани (13 %) [1–3].

Причиной большинства случаев аспирации инородных тел является непроизвольное рассогласование естественной функции надгортанника, синхронно с дыханием прикрывающего и открывающего вход в гортань. В основном, это случается в момент короткого глубокого вдоха во время разговора, поспешной еды, внезапного смеха, плача или испуга [4–6]. Неотложная помощь и другие лечебные мероприятия в каждый из периодов развития заболевания определяются выраженностью клинических проявлений аспирации инородных тел.

Выбор оптимального метода удаления инородных тел из ТБД зависит от локализации, степени фиксации инородного тела, его характера и выраженности возникших местных воспалительных изменений. К хирургической тактике переходят в случае фиксированных или вколоченных инородных тел, которые не могут быть извлечены без значительного повреждения стенок бронхов. Послеоперационная летальность не превышает 0,5–0,7 %, а полное выздоровление составляет более 86 % [1–4, 7]. Крайне редко инородные тела перфорируют стенку трахеи или бронхов и могут служить причиной возможного массивного кровотечения. С подобным инородным телом мы встретились в нашей практике, что послужило поводом для публикации.

ЦЕЛЬ

Представить результаты успешного лечения ребёнка с инородным телом трахеи и правого главного бронха.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка И. в возрасте 1 год поступила в отделение реанимации Областной детской клинической больницы в тяжёлом состоянии с давностью заболевания 1 сутки. Из анамнеза: родителями замечено резкое ухудшение состояния ребёнка в виде апноэ, выраженного беспокойства. При этом кашля не было. В течение 50 мин ребёнок доставлен в отделение реанимации детской больницы по месту жительства. Состояние на момент поступления крайне тяжёлое: сознание отсутствует, диффузная мышечная атония. Кожные покровы и видимые слизистые цианотичные, конечности холодные, акроцианоз, на болевые раздражители не реагирует. Зрачки широкие, на свет реакции нет. Единичные спонтанные хрипящие вдохи до 5 в минуту. Показатель сатурации кислорода составил 42 %. Тоны сердца аритмичные, глухие, ЧСС – 52, АД – 45/25 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях не определяется. Живот увеличен из-за газа в желудке. При прямой ларингоскопии выявлено инородное тело в подсвязочном пространстве. Попытка удаления безуспешна. При экстренной интубации трахеи инородное тело дислоцировано дистальнее, что позволило восстановить вентиляцию лёгких, стабилизировать состояние

ребёнка. Из ТБД аспирировано небольшое количество слизи. Попытка удаления инородного тела жёстким бронхоскопом безуспешна. Ребёнок подключён к аппарату искусственной вентиляции лёгких. После стабилизации состояния девочка переведена в сопровождении бригады санитарной авиации в Областную детскую больницу, где при поступлении проведена рентгенография грудной клетки, на которой выявлено инородное тело в дистальном отделе трахеи (рис. 1).

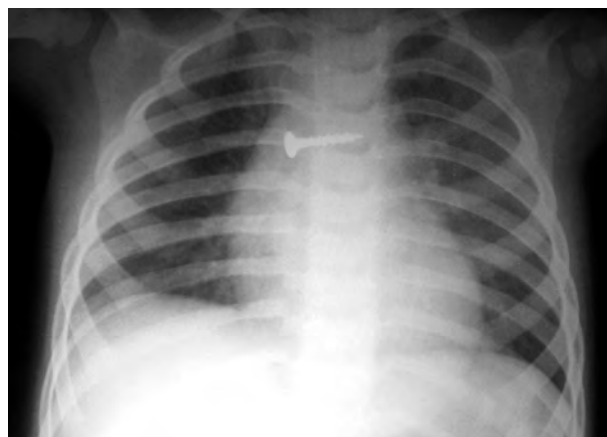


Рис. 1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки с контрастным инородным телом.

Fig. 1. Survey radiography of the chest with a contrasting foreign body.

При фибробронхоскопии диагностировано инородное тело (шуруп), располагающееся на карине трахеи, обтурирующее «шляпкой» просвет правого главного бронха с внедрением острого конца шурупа глубоко в левую стенку трахеи над кариной (рис. 2). Умеренно выражен посттравматический трахеит, ларингит, гнойный обструктивный бронхит.



Рис. 2. Фото. Эндоскопическая картина инородного тела (шуруп).

Fig. 2. Photo. Endoscopic picture of a foreign body (a screw).

Учитывая поперечное стояние инородного тела (шурупа), его длину, внедрение острого конца шурупа глубоко в стенку, вероятно со сквозным повреждением стенки бронха, выраженный посттравматический отёк слизистой, невозможность удаления инородного тела эндоскопическим способом ввиду развития возможных осложнений (повреждение стенки трахеи, бронха, кровотечение из паратрахеальных магистральных сосудов),

принято решение в пользу оперативного вмешательства по жизненным показаниям.

Проведено оперативное лечение: Продольная стернотомия, поперечная бронхотомия на половину полуокружности правого главного бронха, удаление инородного тела (шуруп-саморез длиной 35 мм) из правого главного бронха (рис. 3).



Рис. 3. Фото. Извлечённое инородное тело (шуруп).

Fig. 3. Photo. The removed foreign body (a screw).

Послеоперационный период протекал гладко. Девочка выписалась в удовлетворительном состоянии. Через 1 месяц проводилась контрольная фибробронхоскопия, при которой слизистая правого главного бронха розовая, сосудистый рисунок просматривается, бронх свободно проходим, не деформирован.

Срок наблюдения составил около 12 месяцев. Состояние ребёнка остаётся стабильным, жалоб не предъявляет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инородные тела бронха могут представлять прямую угрозу для жизни, поэтому они требуют проведения неотложных лечебных мероприятий. На приведённом примере продемонстрирована тактика лечения ребёнка с внедрённым инородным телом ТБД. В остром периоде, главным образом в связи с нарастающими расстройствами дыхания и газообмена, вплоть до асфиксии, помощь оказывают в неотложном порядке. Её первоочередными и главными задачами являются устранение препятствия и восстановление проходимости дыхательных путей для обеспечения доступа воздуха к лёгким и облегчения состояния пострадавших. В приведённом наблюдении врачи по месту жительства девочки во время интубации трахеи сместили инородное тело дистальней, создали условия для вентиляции лёгких и вывели ребёнка из терминального состояния. Такая тактика лечения наиболее оправдана. Это делает возможным транспортировку пациента в специализированное лечебное учреждение, где для удаления аспирированных предметов применяют методы ларинго-, трахео- или бронхоскопии. С появлением и усовершенствованием различных моделей эндоскопов возможности для диагностики и удаления аспирированных инородных тел существенно расширились. Проведение бронхоскопии в целях предоперационного обследования детей с подозрением на инородное тело нижних дыхательных путей позволяет не только поставить диагноз, но и правильно спланировать вмешательство и анестезиологическое обеспечение.

Вклинение инородного тела в стенку бронха является прямым показанием для проведения оперативного лечения – бронхотомии, извлечения инородного тела. Вовремя принятое тактически правильное решение эндоскописта и хирурга является залогом успешного лечения пациента. Отдалённые результаты лечения больных с инородными телами дыхательных путей во многом зависят от своевременности их удаления. Как правило, они благоприятные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема инородных тел в дыхательных путях у детей представляется чрезвычайно актуальной, т.к. встречается в любом возрасте, требует срочной, а порой экстренной оценки ситуации, обследования и принятия правильного решения.

Профилактические меры должны включать контроль со стороны взрослых за качеством игрушек и соответствием их возрасту ребёнка; отучение детей от привычки брать в рот посторонние предметы; разъяснительную и просветительскую работу среди населения; соблюдение осторожности при проведении медицинских манипуляций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhmaturova NV. Unusual large foreign bodies in the lower respiratory passages and cervical soft tissues. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009; (2): 60-61.
2. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. (ред.). *Детская оториноларингология*. М.: Медицина; 2002.
3. Bhosle A, Mohod V, Bhosle K, Quazi A. An unusual foreign body in tracheobronchial tree: A case report. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2016; 20(1), 80-82.
4. Инородные тела гортанной части глотки и пищевода. В кн.: Шустер А.М., Калина В.О., Чумаков Ф.И. *Неотложная помощь в оториноларингологии*. М.: Медицина; 1989; 83-89.
5. Лепнев П.Г. *Клиника инородных тел гортани, трахеи и бронхов*. М.: Медгиз; 1956.
6. Sultan TA, van As AB. Review of tracheobronchial foreign body aspiration in the South African paediatric age group. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12): 3787-3796. doi: 10.21037/jtd.2016.12.90
7. Behera G, Tripathy N, Maru YK, Mundra RK, Gupta Y, Lodha M. Role of virtual bronchoscopy in children with a vegetable foreign body in the tracheobronchial tree. *J Laryngol Otol*. 2014; 128(12), 1078-1083. doi: 10.1017/S0022215114002837

REFERENCES

1. Akhmaturova NV. Unusual large foreign bodies in the lower respiratory passages and cervical soft tissues. *Vestnik otorinolaringologii*. 2009; (2): 60-61.
2. Bogomilsky MR, Chistyakova VR. (eds.) *Children's otorhinolaryngology*. M.: Meditsina; 2002. (In Russ.)
3. Bhosle A, Mohod V, Bhosle K, Quazi A. An unusual foreign body in tracheobronchial tree: A case report. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2016; 20(1), 80-82.
4. Foreign bodies in laryngeal pharynx and oesophagus. In: Shuster AM, Kalina VO, Chumakov FI. *Emergency care in otolaryngology*. M.: Meditsina; 1989; 83-89. (In Russ.)
5. Lepnev PG. *Clinic of foreign bodies of the larynx, trachea and bronchi*. M.: Medgiz; 1956. (In Russ.)
6. Sultan TA, van As AB. Review of tracheobronchial foreign body aspiration in the South African paediatric age group. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12): 3787-3796. doi: 10.21037/jtd.2016.12.90
7. Behera G, Tripathy N, Maru YK, Mundra RK, Gupta Y, Lodha M. Role of virtual bronchoscopy in children with a vegetable foreign body in the tracheobronchial tree. *J Laryngol Otol*. 2014; 128(12), 1078-1083. doi: 10.1017/S0022215114002837

Сведения об авторах

Стальмахович Виктор Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: stal.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Сапукхин Эдуард Владимирович – заместитель главного врача по хирургии, врач-эндоскопист, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: sapukhin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5470-7384>

Дмитриенко Анастасия Прокопьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: AnDmitr2013@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0003-8792>

Дюков Андрей Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: pyogen.dep2@igodkb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6007-1298>

Information about the authors

Viktor N. Stalmahovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: stal.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Eduard V. Sapukhin – Deputy Chief Surgery Doctor, Endoscopist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: sapukhin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5470-7384>

Anastasia P. Dmitrienko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Irkutsk State Regional Children's Hospital, e-mail: AnDmitr2013@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0003-8792>

Andrey A. Dyukov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: pyogen.dep2@igodkb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6007-1298>

Статья поступила: 26.11.2018. Статья принята: 27.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.

Received: 26.11.2018. Accepted: 27.02.2019. Published: 26.04.2019.

Комбинированная продлённая высокая спинальная анестезия и эндотрахеальный наркоз: клинический случай

Якушевский А.Б.¹, Плеханов А.Н.^{1,2}, Аюшеев А.Б.¹

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова» (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия); ² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Плеханов Александр Николаевич, e-mail: plehanov.a@mail.ru

Резюме

Введение. В последние годы в клиническую практику внедряются различные способы комбинированного обезболивания при операциях на органах брюшной полости.

Цель. Продемонстрировать возможности комбинации высокой продлённой спинальной анестезии и эндотрахеального наркоза при операции на органах брюшной полости.

Методы. Представлен клинический случай комбинированного применения высокой продлённой спинальной анестезии и эндотрахеального наркоза у пациента 48 лет с опухолью правой половины восходящего отдела правой половины ободочной кишки.

Результаты. Больному выполнена пункция спинального пространства в стандартной точке и установлен спинальный катетер в краниальном направлении на 3 см. В катетер вводили изобаричный раствор маркаина в начальной дозе 20 мг. Развитие спинного блока регулировали наклоном головного конца стола на 60°. После этого выполняли эндотрахеальный наркоз на основе фентанила и пропофола. Данная комбинация позволяла расширить объём оперативного вмешательства, обеспечивала адекватное обезболивание интраоперационно и в послеоперационном периоде, без применения наркотических анальгетиков. При появлении признаков восстановления болевой чувствительности интраоперационно или в послеоперационном периоде выполняли повторное введение анестетика в спинальный катетер в дозе половинной от начальной с барботированием ликвора. В раннем послеоперационном периоде пациент находился на строгом постельном режиме с приподнятым головным концом кровати на 30–45°. Способ обеспечивает полную сегментарную блокаду и релаксацию мышц в зоне операции, стабильность показателей центральной гемодинамики во время хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде.

Выводы. Данный вид обезболивания легче переносится больными, сопровождается ранним пробуждением и экстубацией, характеризуется стабильностью показателей центральной гемодинамики, снижением риска осложнений, возможностью пролонгирования анестезии со снижением доз наркотических анальгетиков в интраоперационном периоде и обеспечивает в послеоперационном периоде качественное обезболивание без использования наркотических анальгетиков.

Ключевые слова: высокая спинальная анестезия, эндотрахеальный наркоз, операция, результаты

Для цитирования: Якушевский А.Б., Плеханов А.Н., Аюшеев А.Б. Комбинированная продлённая высокая спинальная анестезия и эндотрахеальный наркоз: клинический случай. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 154–156. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.23

Combined Extended High Spinal Anesthesia and Endotracheal Narcosis: a Clinical Case

Yakushevsky A.B.¹, Plekhanov A.N.^{1,2}, Ayusheev A.B.¹

¹ Banzarov Buryat State University (ul. Smolina 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation); ² Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Aleksandr N. Plekhanov, e-mail: plehanov.a@mail.ru

Abstract

Background. In recent years, various methods of combined anesthesia during abdominal surgery have been introduced into clinical practice.

Aim. To demonstrate the possibilities of a combination of high prolonged spinal anesthesia and endotracheal anesthesia during abdominal surgery.

Materials and methods. A clinical case of combined use of high prolonged spinal anesthesia and endotracheal anesthesia in a 48-year-old patient with a tumor in the right half of the ascending part of the right half of the colon is presented.

Results. The patient received a puncture of the spinal space at a standard point and was installed a spinal catheter in the cranial direction for 3 cm. An isobaric solution of marcaine in the initial dose of 20 mg was injected into the catheter. The regulation of the development of the block was regulated by the inclination of the head end of the table by 60°. After that endotracheal anesthesia was performed on the basis of fentanyl and propofol. This combination allowed to expand the scope of surgical intervention, provided adequate pain relief intraoperatively and in the postoperative period, without the use of narcotic analgesics. With the appearance of signs of recovery of pain sensitivity, intraoperatively or in the postoperative period, re-introduction of the anesthetic into the spinal catheter was performed in half of the initial dose with liquor barbotage. In the early postoperative period, the patient was on strict bed rest with a head end of the bed raised at 30–45°. The method provides complete segmental blockade and muscle relaxation in the area of operation, stability of central hemodynamics during surgery and in the postoperative period.

Conclusion. This type of anesthesia is more easily tolerated by patients, accompanied by early awakening and extubation, characterized by stability of central hemodynamics, reduced risk of complications, the possibility of prolonging

anesthesia with lower doses of narcotic analgesics in the intraoperative period, providing high-quality anesthesia in the postoperative period without resorting to the use of narcotic analgesics.

Key words: *high spinal anesthesia, endotracheal anesthesia, surgery, outcomes*

For citation: Yakushevsky A.B., Plekhanov A.N., Ayusheev A.B. Combined Extended High Spinal Anesthesia and Endotracheal Narcosis: a Clinical Case. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 154-156. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.23

В настоящее время всё больший интерес в клинической практике занимают комбинированные методы анестезии [1, 2]. Нами разработаны методики высокой спинальной и продлённой высокой спинальной анестезии при операциях на верхнем этаже органов брюшной полости [3]. В своём наблюдении приводим первый опыт выполнения комбинированного обезболивания: высокой спинальной анестезии и эндотрахеального наркоза при операции на толстом кишечнике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлена история болезни пациента, который поступил в экстренном порядке в стационар с жалобами на ноющие боли в правой половине живота, больше в подвздошной области, вздутие живота, задержку стула. В связи с ухудшением общего самочувствия пациент обратился в поликлинику по месту жительства и был направлен к хирургу. Давность заболевания около 3 мес., боли усилились 3 суток назад. Из анамнеза выяснено, что пациент ранее оперирован (21.06.2018 г.) – выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

При обследовании отмечается вздутие живота, при пальпации болезненность больше в правой половине. Перистальтика не выслушивается. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявляются раздутые петли кишок, единичные чаши Клойбера. После проведения предоперационной подготовки больной был взят в операционную.

Выполнен способ комбинированного обезболивания: высокая продлённая спинальная анестезия по стандартной методике иглой G-25 в положении больного лёжа на правом боку в позе эмбриона медиальным доступом на уровне $L_{IV}-L_V$ с установкой спинального катетера в краниальном направлении на 3 см и введением анестетика маркаина в начальной дозе 20 мг, с последующей интубацией трахеи после введения фентанила (0,1 мг) и миорелаксанта тракриума (50 мг) и ингаляционной поддержкой севофлюраном 0,2–0,4 об% и закиси азота с O_2 (2-1). После выполнения высокой спинальной анестезии нейромышечный блок развился до нижнего края лопаточной ости (*spina scapulae*), что соответствует третьей грудной позвонку (Th_{III}). Дополнительно проводилась дробная седация больного феназепамом суммарно 1 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе 500 мл. Успешность высокой спинальной анестезии составила 100 %. Регуляция уровня высокой спинальной анестезии осуществлялась изменением угла наклона операционного стола и контролировалась по неинвазивному измерению АД и пульсометрии.

После обработки поля С4 трижды выполнена верхне-средне-срединная лапаротомия. На фоне незначительно раздутых петель кишок в правом печёночном углу ободочной кишки определяется неподвижное, каменистой плотности образование, интимно спаянное с париетальной брюшиной в правом подреберье. Опухоль на 1/3 обтурирует просвет ободочной кишки. Больному была выполнена правосторонняя гемиколонэктомия с

наложением илеотрансверзоанастомоза. Время оперативного вмешательства составило 2 часа 50 минут. Время анестезиологического пособия – 3 часа. Инфузионно-корректирующая терапия проводилась в периферическую вену со средней скоростью 22,7 мл/мин и составила 4100 мл. Высокая скорость введения растворов и объём инфузионной терапии был обусловлен электролитными потерями на фоне основного заболевания. Гемодинамические перепады по гипотоническому типу отмечались на начальном этапе оперативного вмешательства во время развития и формирования нейромышечного блока со снижением общего периферического сопротивления сосудов с последующим перераспределением внутрисосудистого объёма жидкости со снижением тонуса ёмкостных и резистивных сосудов. В дальнейшем гемодинамика протекала по нормотоническому типу на фоне адекватной внутрисосудистой скорости введения растворов. Интраоперационно внутривенно больному введены антибиотики: цефтриаксон – 2 г, метронидазол – 100 мл. Экстубация проведена при полном восстановлении сознания и мышечного тонуса. После операции больной переведён в палату реанимационного отделения. В раннем послеоперационном периоде пациент находился на строгом постельном режиме с головным концом кровати, приподнятым на 30–45°. При появлении признаков восстановления болевой чувствительности в послеоперационном периоде выполняли повторное введение анестетика в спинальный катетер в дозе половинной от начальной с барботированием ликвора. При этом пациенту не потребовалось обезболивание наркотическими анальгетиками. Отмечалось быстрое восстановление перистальтики кишечника и наблюдалась ранняя активизация (в том числе и питьевого режима). На второй день больной находился в общей палате хирургического отделения. Осложнений не было. Больной выписан на 10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, комбинация высокой продлённой спинальной анестезии и эндотрахеального наркоза позволяет расширить объём хирургического лечения, обеспечить адекватное обезболивание во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде при одновременном уменьшении доз наркотических анальгетиков за счёт оптимального сочетания различного вида анестезии с управляемостью дозирования анестетика. При этом, обеспечивая в послеоперационном периоде качественное обезболивание, мы не прибегали к использованию наркотических анальгетиков.

Исследование было выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с определёнными поправками, а также с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. № 266. Данное исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи извещают об отсутствии конфликта интересов

заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет». № 2015134630; заявл. 17.08.2015; опубл. 10.10.2016. Бюл № 28.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровских Н.А., Розенгард С.А. Медикаментозное обеспечение продлённой субарахноидальной анестезии. В кн.: *Матер. межрегион. науч.-практ. конф. хирургов «Маловнвазивные технологии в хирургии»*. Махачкала; 2006: 61-62.
2. Шурыгин И.А. *Спинальная анестезия при кесаревом сечении*. СПб.: Диалект; 2004.
3. Способ высокой спинальной анестезии при операциях на верхнем этаже брюшной полости: Пат. 2599044 Рос. Федерация; МПК А61М19 00 / Плеханов А.Н., Якушевский А.Б.;

REFERENCES

1. Borovskikh NA, Rosengard SA. Drug support of the prolonged subarachnoid anesthesia. In: *Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov "Maloinvazivnye tekhnologii v khirurgii"*. Makhachkala; 2006: 61-62. (in Russian)
2. Shurygin IA. Spinal anesthesia at cesarean operation. Sankt-Peterburg; 2004. (in Russian)
3. Plekhanov AN, Yakushevskiy AB. *Method of high spinal anesthesia in upper abdomen surgeries*. Patent 2599044 of the Russian Federation. 2016; (28).

Сведения об авторах

Якушевский Андрей Борисович – аспирант кафедры факультетской хирургии, медицинский институт ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», e-mail: andreyjakushevsky@rambler.ru

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, медицинский институт ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова»; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: plehanov.a@mail.ru

Аюшеев Андрей Баирович – аспирант кафедры факультетской хирургии, медицинский институт ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова»

Information about the authors

Andrey B. Yakushevskiy – Postgraduate at the Department of Advanced Level Surgery of the Medical Institute of Banzarov Buryat State University, e-mail: andreyjakushevsky@rambler.ru

Alexander N. Plekhanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Advanced Level Surgery of Medical Institute of Banzarov Buryat State University; Leading Research Officer at Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, e-mail: plehanov.a@mail.ru

Andrey B. Ayusheev – Postgraduate at the Department of Advanced Level Surgery of the Medical Institute of Banzarov Buryat State University

Статья получена: 26.10.2018. Статья принята: 18.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 26.10.2018. Accepted: 18.03.2019. Published: 26.04.2019.e

