

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников

Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе

Проведен анализ текущих литературных данных, посвященных изучению особенностей течения свободнорадикальных реакций, а также состояния системы антиоксидантной защиты при социально значимых инфекционных заболеваниях — ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе. Роль данного рода реакций в генезе и прогрессировании социально значимых инфекций изучается достаточно давно. Зарубежные исследования последних лет акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих выявить редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции и таргетно на него воздействовать с целью модулирования активности основных факторов транскрипции вирусных белков и патогенности бактерий. Многочисленные источники свидетельствуют о вовлечении активных кислородных метаболитов в широкий спектр событий в инфицированных клетках и тканях, в том числе процессы неопластической трансформации. Данные биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции. В то же время в этой области имеются заметные пробелы, которые могут стать целью будущих исследований. Так, остаются практически не изученными вопросы изменения свободнорадикальных реакций в зависимости от пола, возраста, места проживания пациентов. Мало данных об интенсивности окислительного стресса у пациенток репродуктивного возраста с наличием ВИЧ, гепатитов В и С и туберкулеза легких, а также взаимосвязях антиоксидантной недостаточности с репродуктивными нарушениями в условиях развития инфекции. Эти данные могли бы послужить основой для разработки патогенетически обоснованных способов коррекции социально значимых инфекционных заболеваний. Модуляция продукции реактивных кислородных метаболитов и окислительного стресса представляет собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного и бактериального воздействия.

Ключевые слова: свободнорадикальные реакции, окислительный стресс, социально значимые инфекции, ВИЧ-инфекция, гепатит, туберкулез
Для цитирования: Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):196–203. doi: 10.15690/vramn1328.

196

M.A. Darenkaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Free Radical Reactions in Socially Significant Infectious Diseases: HIV Infection, Hepatitis, Tuberculosis

The analysis of current literature data on the study of the features of the course of free-radical reactions, as well as the state of the anti-oxidant defense system at socially significant infectious diseases — HIV infection, hepatitis, tuberculosis was carried out. The role of this kind of reaction in the genesis and progression of socially significant infections a long time has been studied. Foreign studies of recent years have been focused on the identification of specific markers of oxidative and carbonyl stress, which make it possible to identify the redox imbalance of the cell under conditions of infection and target affect it to modulate the activity of the main transcription factors of viral proteins and the bacteria pathogenicity. Numerous sources indicate the involvement of active oxygen metabolites in a wide range of events in infected cells and tissues, including neoplastic transformation processes. These biochemical markers can be used as additional criteria for monitoring the progression of infection. At the same time, noticeable gaps in this area there are that may become the goal of future research. The issues of changing free radical reactions depending on gender, age, place of residence of patients remain practically unstudied. There is little data about intensity of oxidative stress in patients of reproductive age with HIV, hepatitis B and C, and pulmonary tuberculosis, as well as the relationship of antioxidant deficiency with reproductive disorders in conditions of infection. These data could serve as the basis for the development of pathogenetically substantiated methods for the correction of socially significant infectious diseases. Modulation of the production of reactive oxygen metabolites and oxidative stress is a potentially new pharmacological approach to reduce the effects of viral and bacterial exposure.

Keywords: free radical reactions, oxidative stress, socially significant infections, HIV infection, hepatitis, tuberculosis

For citation: Darenkaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Free Radical Reactions in Socially Significant Infectious Diseases: HIV Infection, Hepatitis, Tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):196–203. doi: 10.15690/vramn1328.

Введение

В настоящее время для Российской Федерации характерна крайне напряженная эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом распространенности социально значимых заболеваний [1]. Социально значимые инфекционные заболевания имеют огромное общественное значение, так как их ключевыми проблемами являются широкое распространение, или массовость, а также высокая контагиозность, скрытое или латентное течение, хронизация и коморбидность. Среди инфекционных болезней с высоким уровнем заболеваемости и многочисленными негативными социальными последствиями особое место занимают ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, туберкулез [2]. Стремительный рост научных данных относительно различных аспектов эпидемиологии, патогенеза и иммунологии социально значимых инфекционных заболеваний указывает на необходимость использования интегративного системного подхода к их лечению. Вследствие того что взаимодействие возбудителя и хозяина в условиях инфекционного процесса представляет собой сложное динамическое явление, в реализацию его так или иначе вовлекаются практически все системы организма [3].

Активные формы кислорода (АФК), являясь высокорекрационными молекулами, играют решающую роль в реализации различных свободнорадикальных процессов в клетках, в том числе в функционировании иммунной системы [4]. От АФК во многом зависят активация клеток, обеспечивающих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, продукция провоспалительных цитокинов [5]. Важна роль АФК в развитии антивирусного иммунного ответа, что происходит через стимуляцию образования интерферонов I типа [6]. Однако при чрезмерном увеличении количества АФК данные соединения оказывают выраженный повреждающий эффект на различные макромолекулы, включая белки, липиды, нуклеиновые кислоты [3]. Кроме того, АФК способны стимулировать воспалительные сигнальные каскады через протеинкиназы, транскрипционные факторы и увеличение геномной экспрессии провоспалительных регуляторов, что приводит к гиперактивации иммунной системы [7].

Окисление макромолекул, как правило, приводит к накоплению токсичных продуктов — малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксиноненаля (4-HNE), 8-ОН-дезоксигуанина (8-ОНдГ) и других окисленных нуклеиновых оснований, карбонильных групп белков и пр. [8]. Основной способ защиты организма от АФК заключается в их обезвреживании с помощью системы антиоксидантной защиты (АОЗ), куда входят неферментативные антиоксиданты (восстановленный глутатион (GSH), аскорбиновая кислота, церулоплазмин, ферритин, карнозин, токоферолы, ретинол, каротиноиды и др.), а также широкого набора антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), хиноноксидоредуктазы I, каталазы (САТ), глутатионпероксидазы (GPx, восемь изоформ) и пероксиредоксинов (Prdx, шесть изоформ), глутатион-S-трансферазы (GST), альдокеторедуктазы, гемоксигеназы и многих других [9]. Состояние, при котором производится избыточное количество АФК, превышающее детоксикационную способность клетки, трактуется как окислительный стресс, который сопровождается в том числе и социально значимые инфекционные заболевания [8, 9].

Свободнорадикальные реакции при ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция относится к инфекционным антропонозным хроническим заболеваниям с контактным путем передачи, вызываемым вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующим и характеризующимся поражением иммунной системы с развитием СПИДа [10]. Вирус иммунодефицита человека принадлежит к семейству ретровирусов, обладающих ферментом — обратной транскриптазой, которая обеспечивает обратное направление передачи генетического материала, бывает двух типов — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Геном ВИЧ-1 имеет размер около 10^4 пар нуклеотидов и содержит гены, кодирующие структурные белки Gag, Pol и Nef и несколько регуляторных белков Tat, Rev, Vpr, Vpu и Vif [1]. Посредством различных механизмов ВИЧ поражает жизненно важные клетки иммунной системы человека, имеющие на своей поверхности CD4-рецепторы (Т-хелперы, моноциты, макрофаги и др.), что приводит к нарушениям межклеточных взаимодействий, несостоятельности и последующему прогрессированию иммунодефицита [10]. Данные процессы обуславливают полиорганный поражений и крайне разнообразие клинической симптоматики. Обязательное назначение антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ основано на комбинации 3–4 препаратов, что позволяет снизить вирусную нагрузку и значительно увеличить продолжительность жизни пациентов [1, 2, 10].

В настоящее время реакциям окислительного стресса приписывают важную роль как в генезе ВИЧ-инфекции, так и ее прогрессировании [8, 11]. Отличительной чертой ранней стадии ВИЧ является иммунодефицит CD4-клеток, обусловленный запуском апоптоза антигенами вируса [12]. Выяснено, что в иницировании апоптоза основную роль играют АФК, которые могут быть триггерами механизмов, ответственных за разрушение Т-клеток. Так, показаны значительное увеличение экспрессии связанного с апоптозом антигена Fas на CD4-клетках, а также его корреляция с выраженным истощением CD4-клеток. Примечательно, что введение антиоксидантов в начале инфекционного процесса снижало экспрессию Fas и апоптоз [13].

Установлено, что в условиях ВИЧ-инфекции происходит активация макрофагов для усиления воспалительного ответа, однако окислительный стресс ослабляет фагоцитарную реакцию, вследствие чего клиренс апоптотических клеток осуществляется неэффективно и возникает состояние хронического воспаления [14]. Нейтрофилы при ВИЧ могут играть двойственную роль, с одной стороны, сдерживая патогенные эффекты, с другой — усиливая негативные реакции вследствие генерации АФК [15]. Имеются данные, что в плазме крови при ВИЧ наблюдается гиперпродукция АФК, а также конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — МДА и F2-изопростанов, причем повышенная концентрация последних тесно коррелирует с показателем летальности пациентов [16].

Высокие уровни маркеров окислительного стресса обнаружены и в других тканях и жидкостях организма. Так, ткани мозга ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуются повышенным уровнем 8-ОНдГ — маркера свободнорадикального повреждения ДНК [17]. ВИЧ-1 поражает клетки микроглии, что влечет за собой увеличение продукции цитокинов и высвобождение белков ВИЧ-1 — гликопротеина gp120 и активатора транскрипции ВИЧ-1—Tat, считающихся наиболее вероятными

нейротоксинами, активирующими окислительный стресс в головном мозге, что приводит к апоптозу и гибели нейронов [16, 17].

Показано, что экспрессия белка Tat из ВИЧ-1-инфицированных клеток усиливает активность фактора некроза опухоли (TNF), который, в свою очередь, стимулирует репликацию ВИЧ-1 через активацию транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF-κB) [14, 17]. Обнаружено также, что активация NF-κB участвует в образовании активных форм кислорода, подавляя экспрессию Мп-зависимой супероксиддисмутазы (Мп-SOD).

Отмечалась повышенная экспрессия синтазы оксида азота в тканях мозга у животных с ВИЧ [18]. Увеличение содержания карбоновых групп белков и показатели повреждения ДНК имело прямую зависимость от интенсивности старения у пациентов с ВИЧ [19]. Повышенные уровни супероксидного радикала и 4-HNE обнаружены в спинномозговой жидкости [20].

Пациенты с ВИЧ демонстрировали нарушения детоксицирующих механизмов антиоксидантных ферментов [21]. Так, пациенты с ВИЧ-1 и нулевой аллелью полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1, связанной с потерей функции фазы II детоксицирующего фермента глутатион-S-трансферазы, показывали тесную взаимосвязь с прогрессированием заболевания, а также с низким количеством CD4-клеток и увеличением вирусной нагрузки при проведении АРТ [22]. Отмечена сильная корреляционная связь между ВИЧ-статусом и уровнем ГПО и GSH [23], снижением общей антиокислительной активности крови, активности СОД [11, 14]. Причем истощение GSH обратно коррелировало с повышением GSSG в плазме крови [24].

Помимо снижения уровня GSH, ВИЧ-инфекция связана с высоким уровнем окисленного тиоредоксина (Trx1) в плазме. Установлено, что внеклеточный тиоредоксин способен ингибировать функцию нейтрофилов, тем самым способствуя развитию оппортунистических инфекций при ВИЧ [25]. Имеются также данные о том, что ранние этапы жизненного цикла ВИЧ-1 зависят от системы Trx1, таким образом, она может быть рациональной лекарственной мишенью для лечения ВИЧ-1 [26].

Обнаружена тесная взаимосвязь между сниженной функцией легких, количеством CD4-клеток и низкими значениями показателя соотношения цистеин/цистин в плазме крови [27]. Выявлено значительное падение активности каталазы и содержания витамина С в слюне у больных с ВИЧ [28]. Самое значительное понижение активности системы АОЗ было обнаружено в группе пациентов с низким количеством CD4-клеток и коррелировало с более выраженным окислительным стрессом [8, 29]. АРТ восстанавливает цифры CD4-клеток, однако усиливает редокс-дисбаланс [30]. При этом у пациентов, не получавших АРТ, активность основных ферментов и уровень GSH были значительно ниже по сравнению с пациентами, получающими терапию, и серонегативным контролем [31]. Получены результаты относительно выраженной недостаточности витамина Е у пациентов вне зависимости от стадии ВИЧ, при этом не выявилось существенных корреляций данного показателя с уровнем CD4 [29, 32].

Коинфекция ВИЧ/гепатит способствовала интенсификации реакций окислительного стресса, что проявлялось повышением уровней общих гидропероксидов и продуктов окислительной модификации белков [33].

Имело место увеличение содержания общего глутатиона, МДА, активности ГПО и GSSG, причем уровень последнего находился в прямой зависимости от увеличенных значений печеночных ферментов [34].

В наших исследованиях установлено, что у женщин с коинфекцией ВИЧ/гепатит имеют место повышенные значения первичных и вторичных продуктов липопероксидации на фоне сниженной активности СОД и выраженной недостаточности α-токоферола в сравнении с контролем и ВИЧ-моноинфекцией [35]. Данные изменения имели прямую зависимость от степени воспалительного процесса в печени и были тесно связаны с репродуктивными расстройствами в данной когорте пациенток [36]. Сочетанная инфекция ВИЧ с туберкулезом ассоциировалась с увеличением уровня супероксидного радикала, ТБК-реактивных продуктов и снижением активности каталазы [37].

Последствия действия окислительного стресса при ВИЧ заключаются в увеличении транскрипции ВИЧ-инфекции путем активации рецепторов транскрипционного фактора (NF-κB), который контролирует транскрипцию ДНК и тесно связан с изменением окислительно-восстановительного потенциала клетки [8]. В цитоплазме NF-κB привязан к ингибирующему фактору (IκB) в неактивной форме. Проксидантное состояние запускает IκB и таким образом активирует NF-κB, последний транслоцируется в ядро, связывается с ДНК, и начинается транскрипция [8, 12].

Хотя клетки и имеют специализированные антиоксидантные системы, которые в состоянии справиться с увеличением производства АФК, эти системы быстро истощаются в ходе вирусной инфекции, что приводит к неконтролируемому окислительному стрессу. Длительный окислительный стресс может впоследствии привести к апоптозу или некрозу, вызывая снижение количества CD4- и CD8-клеток, которое наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов [12, 14].

Наличие выраженного окислительного стресса у ВИЧ-инфицированных пациентов послужило основанием для проведения многочисленных клинических исследований эффективности антиоксидантной терапии у пациентов данной категории. Отмечено, что правильно подобранная терапия с применением антиоксидантов приводит к снижению вирусной нагрузки (путем подавления транскрипции ВИЧ) и восстановлению иммунной функции [8, 11, 14, 29]. Было установлено, что α-токоферол уменьшает уровни NF-κB в ВИЧ-инфицированных культурах клеток, тем самым снижая вирусную репликацию [29].

В то же время имеются исследования, согласно которым, несмотря на благоприятное влияние витаминов-антиоксидантов в отношении митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и метаболических осложнений у пациентов с ВИЧ, получающих АРТ, витамины не смогли снизить вирусную нагрузку или сохранить количество CD4-клеток [29]. Имеются данные об отсутствии выраженного влияния антиоксидантных препаратов на параметры липопероксидации у пациентов с ВИЧ и туберкулезом [38].

Свободнорадикальные реакции при хронических вирусных гепатитах

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) — это антропозное заболевание печени, в основе которого лежит

поражение печени вирусом гепатита, продолжающееся более 6 мес, и которое морфологически проявляется некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени [39]. Основными возбудителями ХВГ являются вирусы гепатитов В и С [39, 40]. Вирус гепатита В — ДНК-содержащий вирус, существует 10 его генотипов [39]. Вирус гепатита С является РНК-вирусом, имеется 7 его генотипов и большое количество субтипов. Основным патогенетическим механизмом при ХВГС служит нарушение взаимодействия иммунных клеток с содержащими вирус гепатоцитами, вследствие чего отмечаются дефицит Т-системы, ослабление системы интерферонотенеза, отсутствие специфического антителотенеза в отношении антигенов вируса [40]. ХВГ характеризуется развитием воспаления печени, фиброза и в дальнейшем — гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Вследствие довольно продолжительного периода до начала развития карциномы считается, что злокачественная трансформация может быть обусловлена неспецифическими механизмами [41, 42]. При этом ведущую роль в хронизации процесса могут играть реакции окислительного стресса [43, 44].

Большинство исследований указывает на увеличение у пациентов с ХВГВ содержания МДА как основного маркера окисления в сравнении с контролем [45]. Данный маркер положительно коррелировал с аланинаминотрансферазой, ДНК вируса, общим и прямым билирубином [46, 47]. В целом в настоящее время полагают, что реакции ПОЛ и их побочные продукты являются основными эффекторами активации звездчатых клеток печени и последующего активного фиброгенеза [48]. Имеются данные относительно того, что уровни кислородных радикалов в образцах печени у пациентов с гепатитом В превышают уровни у здоровых людей [39]. Анализ биоптатов печени показывает повышенные уровни ПОЛ и продуктов окисления ДНК [39, 48]. Инфекция ХВГВ также приводит к снижению концентрации общего глутатиона (GSH), повышению уровня его окисленной формы (GSSG) и аномальному соотношению GSH/GSSG в плазме и клетках крови [43]. Причем увеличение уровня продуктов ПОЛ и снижение концентрации GSH еще более выражены при обострении течения ХВГВ [49, 50]. Лечение глутатионом приводило к нормализации большинства измененных показателей печени [51].

Отмечен серьезный дефицит ряда антиоксидантных ферментов, в том числе СОД и церулоплазмينا [46, 52]. Установлено, что ХВГВ влияет на потенциал мембраны митохондрий, тем самым повышая уровень эндогенных АФК. Происходит индукция окислительного стресса через передачу цитозольного кальция, в результате чего имеют место накопление Ca^{2+} в митохондриях, повышение уровня АФК и активация клеточных киназ, далее — активация факторов транскрипции NF- κ B и STAT3, которые способствуют репликации ХВГВ, с последующей индукцией гепатоцеллюлярной карциномы [53].

Другая форма гепатита — хронический вирусный гепатит С (ХВГС) — также связана с интенсификацией окислительного стресса [54]. Анализ различных биосубстратов у хронических носителей ХВГС выявил повышение уровня кислородных радикалов, а также маркеров, таких как 8-OHdG, MDA и 4-HNE, и других белковых аддуктов [55, 56]. Клетки пациентов с ХВГС также характеризуются уменьшением соотношения между митохондриальной и ядерной ДНК, что указывает на увеличение продукции АФК в митохондриях [48]. Отличительны-

ми особенностями окислительного стресса у пациентов с ХВГС являются снижение общей антиоксидантной активности крови, изменения в глутатионовом статусе, падение концентрации витаминов как в биоптатах печени, так и крови [43, 44].

Окислительный стресс, вызываемый вирусами гепатита С, является одним из факторов, определяющих процесс неопластической трансформации в печени [42]. Инфекция ХВГС вызывает перепроизводство АФК и нарушает функцию эндогенных антиоксидантов, что влечет за собой последующее повреждение макромолекул. АФК косвенно активируют ряд сигнальных каскадов и модулируют активность многих транскрипционных факторов, что приводит к измененной экспрессии генов, которые контролируют выживание клеток, пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование [43]. Предполагается, что пролиферативные процессы репарации, происходящие в контексте сильного окислительного стресса, способствуют фиксации и накоплению генетических мутаций, стимулируют неопластическую трансформацию в печени [33].

Свободнорадикальные процессы в патогенезе туберкулеза легких

199

Туберкулез — инфекционное антропонозное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу Actinobacteria, порядку Actinomycetales, семейству Mycobacteriaceae, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) complex [57]. Большинство случаев заболевания вызывается *Mycobacterium tuberculosis*, среди которых выделяют штаммы «старые» и современные — *M. tuberculosis* кластеров Beijing, Haarlem, LAM, Ural и др. В России наиболее распространен штамм *M. tuberculosis* кластера Beijing. Возбудителем является микобактерия туберкулеза. Геном штамма *M. tuberculosis* содержит более 4,4 млн пар нуклеотидов и около 4 тыс. генов. Туберкулез легких может быть первичным и вторичным, требует проведения специальной многокомпонентной противотуберкулезной химиотерапии [1, 57].

К настоящему моменту установлено, что туберкулез легких вызывает развитие окислительного стресса, степень которого усиливается в зависимости от распространенности туберкулезного процесса и тяжести состояния пациентов [58, 59]. Обнаружено, что изменения окислительно-восстановительного статуса клеток провоцируют пролиферацию, апоптоз, некроз или мутацию клеток с развитием дисфункции легких. Наиболее высокая активность свободнорадикальных процессов наблюдается при диссеминированном туберкулезе легких, менее выраженная — при малых формах заболевания [60]. У пациентов с активным туберкулезом легких отмечается значимое увеличение основного маркера окислительного стресса — МДА в сыворотке по сравнению со здоровыми людьми [61]. Причем активность антиоксидантных ферментов в крови сравнительно ниже у субъектов, страдающих активным туберкулезом, наряду с ростом концентрации карбонильных групп белков [60]. Пациенты с активным легочным туберкулезом также имеют более высокие уровни оксида азота в легких [61].

Выяснено, что *M. tuberculosis* проникает и размножается в макрофагах хозяина. В качестве иммунного ответа инфицированный макрофаг инициирует респираторный взрыв и вырабатывает высокий уровень АФК

для противодействия и уничтожения микобактерий [60]. Важно отметить, что выживаемость *M. tuberculosis* сильно зависит от уровней АФК, продуцируемых иммунными клетками хозяина [62]. Если уровни АФК превышают антиоксидантные системы *M. tuberculosis*, то патоген будет продолжать выживать и размножаться в хозяине [63].

Следует отметить, что *M. tuberculosis* имеет достаточно уникальную систему ферментативной антиоксидантной защиты, а также определенные особенности строения клеточных мембран, содержащих большое число SH-групп, что делает их устойчивыми к процессам ПОЛ, поэтому преодолеть столь изоцированную систему защиты с помощью АФК макрофагам часто не удается [58]. Отмечено, что в нейтрофилах больных активным туберкулезом легких по сравнению с группой здоровых лиц в 2 раза была снижена активность ГПО и на 45% — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, в то же время активности ГР и СОД изменялись незначительно [61].

Установлен двойственный эффект антиоксидантной терапии при туберкулезе: с одной стороны, антиоксиданты нейтрализуют окислители фагосом и могут усиливать активную форму туберкулеза; с другой стороны, антиоксиданты могут модулировать иммунный ответ для борьбы с внутриклеточной инфекцией. Так, на экспериментальных моделях было обнаружено, что витамин С не только обладает противотуберкулезной активностью, но и усиливает бактерицидную активность противотуберкулезных препаратов [64]. Показано, что N-ацетилцистеин подавляет рост бактерий туберкулеза внутри туберкулезного абсцесса, а глутатион модулирует опосредованный Т-клетками иммунный ответ таким образом, что снижает внутриклеточную стабильность бактерии туберкулеза [65]. Внеклеточная СОД также усиливает фагоцитарную гибель бактерий [60].

Обсуждение

Участие свободнорадикальных реакций в генезе и прогрессировании социально значимых инфекционных заболеваний — ВИЧ-инфекции, гепатитов, туберкулеза — доказано уже давно. Однако обзор текущих литературных источников, по большей части клинических результатов, показал, что исследования в данном направлении актуальны и в настоящее время. Зарубежные исследования последних лет акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих таргетно воздействовать на редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции.

Появляется все больше данных о взаимосвязях белков — активаторов транскрипции вирусов с активными кислородными метаболитами, по сути обобщающими влияние АФК на репликацию вирусных частиц. Кроме того, многочисленные источники свидетельствуют об активном участии АФК в широком спектре событий в инфицированных клетках и тканях. Так, особое внимание уделено вопросам прямого участия АФК в процессах мутагенеза, опухолевых трансформациях, т.е. их потенциальному канцерогенному эффекту. Клетки иммунной системы в условиях инфекционного процесса оказывают двойственное действие, сдерживая патогенные эффекты, с одной стороны, и усиливая свободнорадикальные реакции, с другой. Активно изучаются процессы потери детоксицирующих свойств ферментов-антиоксидантов.

В то же время крайне неоднозначны данные относительно эффектов антиоксидантной терапии при инфекционных процессах — от прямого положительного воздействия до ее полного отсутствия, что требует дальнейших исследований.

Остаются практически не изученными вопросы изменения свободнорадикальных реакций при социально значимых патологиях в зависимости от пола, возраста, места проживания пациентов, причем данные факторы не учитываются при лечении пациентов, что не соответствует существующей тенденции персонализации диагностики, профилактики и терапии подобных патологий.

Отсутствуют данные об интенсивности окислительного стресса у пациентов репродуктивного возраста с наличием ВИЧ, гепатитов В и С и туберкулеза легких, а также взаимосвязи антиоксидантной недостаточности с репродуктивными нарушениями в условиях развития инфекции, что послужило бы основой для разработки патогенетически обоснованных способов их коррекции.

Дальнейшее понимание взаимовлияния АФК на развитие патологических процессов в контексте инфекции на молекулярном уровне может помочь в разработке новых стратегий профилактики и лечения социально значимых инфекционных заболеваний.

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что исследования интенсивности свободнорадикальных реакций у пациентов с социально значимыми инфекционными заболеваниями актуальны и на сегодняшний день. Специфические маркеры свободнорадикальных реакций как в условиях моноинфекции, так и при коморбидных состояниях, а также их способность модулировать функции клеток, активность бактерий или основных факторов транскрипции вирусных белков могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции. Модуляция продукции реактивных кислородных метаболитов и окислительного стресса представляет собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного воздействия.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦПЗСРЧ «Патогенетически обоснованные эффективные технологии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья при социально значимых инфекционных заболеваниях» № 01201282417.

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

Участие авторов. М.А. Даренская — поисково-аналитическая работа, написание обзорной статьи; Л.И. Колесникова, С.И. Колесников — обсуждение, прочтение, одобрение статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2018. — Т. 9. — № 4. — С. 7–16. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16. [Manina VV, Starshinova AA, Panteleev AM. Tuberculosis and HIV infection: the epidemic situation in Russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;9(4):7–16. (In Russ.)]
- Антипова А.В., Емельянов В.В., Жильцова А.В., Козлова М.Л. Анализ распространенности ВИЧ-инфекции в России // *Научный альманах*. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 87–89. [Antipova AV, Emel'yanov VV, ZHil'cova AV, Kozlova ML. HIV prevalence analysis in Russia. *Science Almanac*. 2019;12(3):87–89. (In Russ.)]
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29. [Kolesnikova LI, Daren'skaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16–29. (In Russ.)]
- Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. *Nat. Rev. Immunol*. 2017;17:608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66.
- Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пашенков М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // *Иммунология*. — 2018. — Т. 39. — № 4. — С. 221–229. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229. [Pinegin BV, Vorob'yeva NV, Pashchenkov MV, Chernyak BV. The role of mitochondrial reactive oxygen species in the activation of innate immunity. *Immunology*. 2018;39(4):221–229. (In Russ.)]
- Sandhir R, Halder A, Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1863:1090–1097. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.10.020.
- Choudhury G, MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;14(1):122–135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948.
- Ivanov AV, Valuev-Ellington VT, Ivanova ON, et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. doi: 10.1155/2016/8910396.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180–183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. — М.: Министерство здравоохранения; 2019. — 212 с. [ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Moskva, Ministerstvo zdravooohraneniya, 2019, 212 s. (In Russ.)]
- Nsonwu-Anyanwu AC, Ighodalo EV, King D, et al. Biomarkers of oxidative stress in HIV seropositive individuals on highly active antiretroviral therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2017;3(9):197–207. doi: 10.20455/ros.2017.827.
- Kashou AH, Agarwal A. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS. *The Open Reproductive Science Journal*. 2011;3(1). doi: 10.2174/1874255610103010154.
- Bhaskar A, Munshi M, Khan SZ, et al. Measuring glutathione redox potential of HIV-1-infected macrophages. *The Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(2):1020–1038. doi: 10.1074/jbc.M114.588913.
- Couret J, Chang TL. Reactive oxygen species in HIV infection. *EC microbiology*. 2016;3(6):597.
- Hensley-McBain T, Klatt NR. The dual role of neutrophils in HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*. 2018;15(1):1–10. doi: 10.1007/s11904-018-0370-7.
- Masiá M, Padilla S, Fernández M, et al. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153456. doi: 10.1371/journal.pone.0153456.
- Williams ME, Zulu SS, Stein DJ, et al. Signatures of HIV-1 subtype B and C Tat proteins and their effects in the neuropathogenesis of HIV-associated neurocognitive impairments. *Neurobiology of Disease*. 2019.104701. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104701.
- Shah S, Maric D, Denaro F, et al. Nitrosative stress is associated with dopaminergic dysfunction in the HIV-1 transgenic Rat. *The American Journal of Pathology*. 2019;189(7):1375–1385. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.03.004.
- Kolgiri V, Nagar V, Patil, V. Association of metabolic syndrome and oxidative DNA damage in HIV/AIDS patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2018;33(3):273–281. doi: 10.1007/s12291-017-0670-5.
- Sacktor N, Miyahara S, Evans S, et al. Impact of minocycline on cerebrospinal fluid markers of oxidative stress, neuronal injury, and inflammation in HIV-seropositive individuals with cognitive impairment. *Journal of Neurovirology*. 2014;20(6):620–626. doi: 10.1007/s13365-014-0292-0.
- Djigma F, Sorgho P, Soubeiga S, et al. Role of glutathione S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) genes deletion in susceptibility to HIV-1 disease progression. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8:41–54. doi: 10.4236/jbm.2020.82004.
- Kuleape JA, Tagoe EA, Pupilampu P, et al. Homozygous deletion of both *GSTM1* and *GSTT1* genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. *PLoS One*. 2018;13(5). doi: 10.1371/journal.pone.0195954.
- Coco-Bassey SB, Asemota EA, Okoroiewu HU, et al. Glutathione, glutathione peroxidase and some hematological parameters of HIV-seropositive subjects attending clinic in University of Calabar teaching hospital, Calabar, Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2019;19:944. doi: 10.1186/s12879-019-4562-6.
- Teskey G, Abraham R, Cao R, et al. Glutathione as a marker for human disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018;87:141–159. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
- Tinkov AA, Björklund G, Skalny AV, et al. The role of the thio-redoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(9):1567–1586. doi: 10.1007/s00018-018-2745-8.
- Lundberg M, Mattsson Å, Reiser K, et al. Inhibition of the thio-redoxin system by PX-12 (1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide) impedes HIV-1 infection in TZM-bl cells. *Sci Rep*. 2019;9:5656. doi: 10.1038/s41598-019-42068-2.
- Watson WH, Ritzenthaler JD, Peyrani P, et al. Plasma cysteine/cystine and glutathione/glutathione disulfide redox potentials in HIV and COPD patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;143:55–61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.031.
- Ahmadi-Motamayel F, Vaziri-Amjad S, Goodarzi MT, et al. Evaluation of salivary vitamin C and catalase in HIV positive and healthy HIV negative control group. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2017;17(2):101–105. doi: 10.2174/1871526517666170116142547.
- Preedy VR, Watson RR. (eds). HIV/AIDS: oxidative stress and dietary antioxidants. Academic Press; 2017.
- Williams AA, Sitole LJ, Meyer D. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics. *Molecular BioSystems*. 2017;13(11):2202–2217. doi: 10.1039/C7MB00336F.
- Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, et al. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of Virology*. 2017;162(4):907–917. doi: 10.1007/s00705-016-3187-y.

32. Quaye O, Kuleape JA, Bonney EY, et al. Imbalance of antioxidant enzymes activities and trace elements levels in Ghanaian HIV-infected patients. *PLoS One*. 2019;14(7): e0220181. doi: 10.1371/journal.pone.0220181.
33. Gravier-Hernández R, Gil-del Valle L, Valdes-Alonso L, et al. Oxidative stress in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infected patients. *Annals of Hepatology*. 2020;19(1):92–98. doi: 10.1016/j.aohp.2019.05.009.
34. Huang X, Liang H, Fan X, et al. Liver damage in patients with HCV/HIV coinfection is linked to HIV-related oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/8142431.
35. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 11. — С. 17–21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):17–21. (In Russ.)]
36. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 11. — С. 37–43. doi: 10.26442/terarkh201890114-43. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection, depending on the degree of activity of the inflammatory process in the liver. *Therapeutic Archive*. 2018;90(11):37–43. (In Russ.)]
37. Rajopadhye SH, Mukherjee SR, Chowdhary AS, et al. Oxidative stress markers in tuberculosis and HIV/TB co-infection. *Journal of Clinical and Diagnostic Research (JCDR)*. 2017;11(8):BC24. doi: 10.7860/JCDR/2017/28478.10473.
38. Makinde O, Rotimi K, Ikumawoyi V, et al. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH). *Nigeria. African Health Sciences*. 2017;17(2):308–314. doi: 10.4314/ahs.v17i2.3.
39. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2014. — № 3. — С. 24–42. [Ivashkin VT, Jushuk ND, Maevskaja MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society for the study of the liver for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;3:24–42. (In Russ.)]
40. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых: клинические рекомендации / Национальное научное общество инфекционистов. — М.: Министерство здравоохранения; 2018. — 90 с. [Hronicheskij virusnyj gepatit S (HVGS) u vzroslykh: klinicheskie rekomendacii / Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov. Moskva, Ministerstvo zdavoohraneniya, 2018, 90 s. (In Russ.)]
41. Ivanov AV, Khomich OA, Bartosch B. Oxidative stress in hepatitis C infection. *The Liver*. Academic Press; 2018. P. 1–13. doi: 10.1016/B978-0-12-803951-9.00001-X.
42. Fu N, Yao H, Nan Y, Qiao, L. Role of oxidative stress in hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(6):498–504. doi: 10.2174/1568009616666160926124043.
43. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Tyurina DA, et al. Isaguliant oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(3):3895–3932. doi: 10.18632/oncotarget.13904.
44. Isaguliant MG, Bartosch B, Ivanov AV. redox biology of infection and consequent disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;(10):1-4. doi: 10.1155/2020/5829521.
45. Avci GA, Bulut Ş, Avci E, et al. Malondialdehyde (MDA) as a marker of lipid peroxidation levels in chronic hepatitis B. *Journal of Cellular Neuroscience & Oxidative Stress*. 2018;10(2).
46. Alavian SM, Showraki A. Hepatitis B and its relationship with oxidative stress. *Hepatitis Monthly*. 2016;16(9). doi: 10.5812/hepatmon.37973.
47. Tarocchi M, Polvani S, Marroncini G, Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(33):11630. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11630.
48. Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: from bench to bedside. *Annals of Hepatology*. 2016;15(2):160–173. doi: 10.5604/16652681.1193701.
49. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., и др. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 1. — С. 11–15. doi: 10.15690/vramn525. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, et al. The state of lipid peroxidation in women of reproductive age, patients with acute viral hepatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):11–15. (In Russ.)]
50. Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, et al. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2016;100(S):S192. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.525.
51. Moossavi S, Besharat S, Sharafkhan M, et al. Inverse association of plasma level of glutathione peroxidase with liver fibrosis in chronic hepatitis B: potential role of iron. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2016;8(2):122. doi: 10.15171/mejdd.2016.17.
52. Huang Y, Zhang Y, Lin Z, et al. Altered serum copper homeostasis suggests higher oxidative stress and lower antioxidant capability in patients with chronic hepatitis B. *Medicine*. 2017;97(24). doi: 10.1097/MD.0000000000001137.
53. Qu C, Zhang S, Li Y, et al. Peppelenbosch, Qiuwei PanMitochondria in the biology, pathogenesis, and treatment of hepatitis virus infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(5):e2075. doi: 10.1002/rmv.2075.
54. Khedr MA, El-Araby HA, Konsowa HAS, et al. Glutathione peroxidase and malondialdehyde in children with chronic hepatitis C. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;5(1):81. doi: 10.5114/ceh.2019.83161
55. Almaen AH, Alduraywish AA, Mobasher MA, et al. Oxidative stress, immunological and cellular hypoxia biomarkers in hepatitis C treatment-naïve and cirrhotic patients. *Archives of Medical Science*. 2020. doi: 10.5114/aoms.2019.91451.
56. Bekyarova G, Tzaneva M, Bratoeva K, et al. 4-Hydroxynonenal (HNE) and hepatic injury related to chronic oxidative stress. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019;33(1):1544–1552. doi: 10.1080/13102818.2019.1674690.
57. Туберкулез органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации / Российское общество фтизиатров. — М.: Министерство здравоохранения; 2018. — 61 с. [Tuberkulez organov dyhaniya u vzroslykh: klinicheskie rekomendacii / Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov. Moskva, Ministerstvo zdavoohraneniya, 2018. 61 s. (In Russ.)]
58. Сабаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А., и др. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких. *Патологическая физиология и экс-*

- периментальная терапия. — 2016. — Т.60. — №4. — С. 101–106. doi: 10.25557/0031-2991.2016.04.101-106. [Sabdash EV, Skorniyakov SN, Pavlov VA, et al. Active forms of oxygen and highly active nitrogen compounds of blood leukocytes in the mechanisms of protection and damage in pulmonary tuberculosis. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2016;60(4):101–106. (In Russ.)]
59. Шейфер Ю.А., Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и активность свободнорадикальных процессов при туберкулезе легких. *Здравоохранение* (Минск). — 2017. — Т. 7. — С. 5–11. [Shejfer YA, Zinchuk VV. Blood oxygen carrying function and activity of free radical processes in case of pulmonary tuberculosis different clinical forms. *Healthcare* (Minsk). 2017;7:5–11. (In Russ.)]
60. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, et al. Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018. doi: 10.1155/2018/7695364.
61. Verma I, Jindal SK, Ganguly NK. Oxidative stress in tuberculosis // Studies on Respiratory Disorders. New York, NY, Humana Press; 2014. P. 101–114. doi: 10.1007/978-1-4939-0497-6_6.
62. Sarkar K, Sil PC. Infectious lung diseases and endogenous oxidative stress // Oxidative Stress in Lung Diseases. Springer, Singapore. 2019. P. 125–148.
63. Yeldu M, Ibrahim Y, Akuyam S, et al. Oxidative stress biomarkers in pulmonary tuberculosis patients in Gombe, North-eastern Nigeria. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2018;10(6):57–62. doi: 10.3126/ajms.v10i6.25593.
64. Yew WW, Chang KC, Leung CC, et al. Vitamin C and Mycobacterium tuberculosis persists. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(11). doi: 10.1128/AAC.01641-18.
65. Yudhawati R, Prasanta N. The role of N-acetyl sistein in pulmonary tuberculosis. *Jurnal Respirasi*, 2018;6(1):27–34. doi: 10.20473/jr.v6-1.1.2020.27-34.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Даренская Марина Александровна, д.б.н. [*Marina A. Darenskaya*, PhD]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: marina_darenskaya@indox.ru, SPIN-код: 3327-4213, ORCID: 0000-0003-3255-2013

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [*Liubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: 0000-0003-3354-2992

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: 0000-0003-2124-6328