

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



1

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,  
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

**Учредители:**

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

**SCOPUS:**

- CiteScore 2023 — 1.5 (Q2)
- SJR 2023 — 0,151 (Q4)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

**Заместитель главного редактора:** В.В. Береговых

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

**Ответственный секретарь:** И.А. Скляник

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Редакционный совет:**

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

Р. Валента, Д. Видера, В.Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

**Выпускающий редактор:** Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

## 2025/том 80/№ 1

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz)

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index (Web of Science).

**Founders:**

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics  
of Ministry of Health of the Russian Federation

**SCOPUS:**

- CiteScore 2023 — 1.5 (Q2)
- SJR 2023 — 0,151 (Q4)

**Editor-in-chief:** V.I. Starodubov

**Deputy editor-in-chief:** V.V. Beregovykh

**Scientific editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

**Editorial secretary:** I.A. Sklyanik

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W.-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

**Editorial council:**

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

**Publishing editor:** N.I. Tkacheva; **Designer:** F.A. Ignashchenko; **Proof-reader:** T.G. Parkani

---

## 2025/ 80 (1)

---

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal "Annals of The Russian Academy of Medical Sciences"

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher "Paediatrician": Unit 4/1, 54-4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7 (499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz)

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ  
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

*О.В. Жукова, В.В. Береговых, Н.Л. Шимановский*  
Эффективность и безопасность дапаглифлозина  
в лечении хронической сердечной недостаточности

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

*Е.О. Чеканова, Е.П. Нужный, Е.Ю. Федотова,  
Е.В. Шалиманова, Е.А. Головнёва, М.Н. Захарова*  
Неврологические заболевания, ассоциированные  
с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD):  
клинические проявления и краткосрочные исходы  
в когорте российских пациентов

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ

*О.Е. Давыдова, Л.А. Личман, П.С. Андреев,  
С.Е. Каторкин, У.А. Станина, С.О. Кондратьева,  
К.А. Каюмов, А.В. Лямин*  
Влияние микробиоты кишечника  
на развитие колоректального рака

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОФТАЛЬМОЛОГИИ

*Т.В. Гаврилова, А.Р. Кинкулькина, А.С. Авагян,  
А.В. Поддубиков, М.В. Черешнева, М.Н. Шатохин,  
О.А. Свитич*  
Ассоциация полиморфных маркеров в генах *EDNRB*  
и *NLRP3* с риском развития различных стадий  
первичной открытоугольной глаукомы у жителей  
Пермского края

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

*С.С. Маркин, В.В. Кухарчук, А.В. Лисица,  
Е.А. Пономаренко, Ю.А. Ромашова, Т.О. Плешакова,  
О.М. Ипатова, Е.Г. Тихонова, М.К. Гусева,  
В.А. Куценко, С.В. Иванов, Е.Б. Яровая,  
М.Ю. Зубарева, В.В.Береговых, А.И. Арчаков*  
Экспериментальное и клиническое обоснование  
применения препарата водорастворимых  
фосфолипидов у пациентов с комбинированной  
гиперлипидемией

CONTENTS

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR  
SURGERY: CURRENT ISSUES

**5** *O.V. Zhukova, V.V. Beregovykh, N.L. Shimanovsky*  
Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Treatment of  
Chronic Heart Failure

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:  
CURRENT ISSUES

**11** *E.O. Chekanova, E.P. Nuzhnyi, E.Yu. Fedotova,  
E.V. Shalimanova, E.A. Golovneva, M.N. Zakharova*  
Neurological Disorders Associated  
with Glutamic Acid Decarboxylase (GAD):  
Antibodies: Clinical Characteristics and Short-Term  
Outcomes in a Russian Cohort Patients

ONCOLOGY:  
CURRENT ISSUES

**27** *O.E. Davydova, L.A. Lichman, P.S. Andreev,  
S.E. Katorkin, U.A. Stanina, S.O. Kondratieva,  
K.A. Kaiumov, A.V. Lyamin*  
The Impact of Gut Microbiota on Colorectal Cancer  
Development

OPHTHALMOLOGY:  
CURRENT ISSUES

**33** *T.V. Gavrilova, A.R. Kinkulkina, A.S. Avagyan,  
A.V. Poddubikov, M.V. Chereshneva, M.N. Shatokhin,  
O.A. Svitich*  
Association of Polymorphic Markers in *EDNRB* and  
*NLRP3* Genes with the Risk of Developing Various  
Stages of Primary Open-Angle Glaucoma in Residents  
of the Perm Region

PHARMACOLOGY AND PHARMACY:  
CURRENT ISSUES

**42** *S.S. Markin, V.V. Kuharchuk, A.V. Lisitsa,  
E.A. Ponomarenko, Yu.A. Romashova, T.O. Pleshakova,  
O.M. Ipatova, E.G. Tikhonova, M.K. Guseva,  
V.A. Kutsenko, S.V. Ivanov, E.B. Yarovaya,  
M.Yu. Zubareva, V.V.Береговых, A.I. Archakov*  
Water Soluble Peroral Pharmaceutical  
Form of Phosphatidylcholine:  
Experimental and Clinical Data in Combined  
Hyperlipidemia

*А.В. Ерёмченко, Е.В. Смолякова, Ю.С. Скоблов,  
А.В. Рвачева, К.А. Зыков*

Оценка изменения характеристик  
бета2-адренорецепторов у здоровых добровольцев  
под влиянием холинергиков с использованием  
модифицированной методики радиолигандного  
анализа

**49** *A.V. Eremenko, E.V. Smolyakova, Y.S. Skoblov,  
A.V. Rvacheva, K.A. Zykov*

Evaluation of Changes in the Characteristics  
of Beta2-Adrenergic Receptors  
in Healthy Volunteers under the Influence  
of Cholinergics Using a Modified Radioligand  
Analysis Technique

#### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

*М.В. Шестакова*

Вековая история первого в России  
Эндокринологического научного центра (ЭНЦ)  
(к 100-летию ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России)

#### ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

**58** *M.V. Shestakova*

A century History of Russia's  
First Endocrinological Research Centre  
(to the 100th Anniversary of the Endocrinology  
Research Centre)

#### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*Г.Г. Онищенко, Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев,  
С.В. Борисевич*

Эпидемиологические аспекты  
распространения тифа на неэндемичных  
территориях

#### EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES

**65** *G.G. Onishchenko, T.E. Sizikova, V.N. Lebedev,  
S.V. Borisevich*

The Epidemiological Aspects and the Main Directions  
of the Development of Protective Drugs in Relation  
to Mpox

#### ЮБИЛЕИ

*И.В. Решетов, Н.И. Усольцева*

К 80-летию академика РАН  
Николая Николаевича Яхно

#### ANNIVERSARIES

**71** *I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva*

To the 80th Anniversary of Academician of the Russian  
Academy of Sciences Nikolai Nikolaevich Yakhno

*А.М. Дыгай, И.В. Решетов, Н.И. Усольцева*

К 85-летию академика РАН  
Александра Ивановича Арчакова

**73** *A.M. Dygai, I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva*

To the 85th Anniversary of Academician of the Russian  
Academy of Sciences Alexander Ivanovich Archakov

*А.М. Дыгай, И.В. Решетов, Н.И. Усольцева*

К 95-летию академика РАН  
Елены Андреевны Корневой

**76** *A.M. Dygai, I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva*

To the 95th Anniversary of Academician of the Russian  
Academy of Sciences Elena Andreevna Korneva

#### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

*И.В. Решетов, А.А. Ширяев*

Ренат Сулейманович Акчурин

#### IN MEMORY OF

**79** *I.V. Reshetov, A.A. Shiryaev*

Renat Suleymanovich Akchurin



О.В. Жукова<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>2</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>1</sup><sup>1</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность дапаглифлозина в лечении хронической сердечной недостаточности

**Обоснование.** Дапаглифлозин, являющийся лекарственным препаратом (ЛП) из группы ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (иНГЛТ2), ранее предназначался лишь для лечения сахарного диабета 2 типа в качестве моно- или комбинированной терапии. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, комбинацией валсартана и сакубитрила, бета-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона, рекомендован препарат дапаглифлозин для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. **Цель исследования** — сравнительный анализ по данным клинических исследований эффективности использования дапаглифлозина в терапии ХСН с пониженной и сохраненной фракцией выброса (> 40%). **Методы.** Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные клинических исследований эффективности использования дапаглифлозина в терапии ХСН с пониженной и сохраненной фракцией выброса, включающие анализ результатов терапии 4744 и 6263 пациентов соответственно. Анализ проводили путем статистической оценки дапаглифлозина на первичную конечную точку (госпитализация по поводу сердечной недостаточности, обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности) и на общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей. В качестве аналитического инструмента использованы методики атрибутивной статистики. Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте Drugs.com. **Результаты.** Атрибутивная эффективность в отношении снижения общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей для дапаглифлозина составила 7,72% (95%-й ДИ: 5,45–9,99), для пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса — 7,40% (95%-й ДИ: 4,86–9,94). Данный показатель является статистически значимым для обеих групп. Показатель популяционной атрибутивной эффективности оказался также статистически значимым для обеих групп. Относительная эффективность дапаглифлозина в снижении общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей для пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса составила 1,12 (95%-й ДИ: 0,11–2,12), со сниженной фракцией выброса — 1,11 (95%-й ДИ: 0,10–2,11). По данным ресурса Drugs.com для дапаглифлозина выявлено 352 потенциальных клинически значимых взаимодействия, из которых одно — опасное. **Заключение.** Дапаглифлозин — ЛП, исследования в отношении которого показали статистически достоверное снижение общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с пониженной фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дапаглифлозин, межлекарственные взаимодействия

**Для цитирования:** Жукова О.В., Береговых В.В., Шимановский Н.Л. Эффективность и безопасность дапаглифлозина в лечении хронической сердечной недостаточности. Вестник РАМН. 2025;80(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17986>

## Обоснование

По данным результатов исследования ЭПОХА–ХСН, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации увеличивалась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения с 1998 по 2017 г. У пациентов с ХСН отмечается большее число коморбидных состояний, способных вызывать и/или усугубить ее течение, в сравнении с пациентами с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями без ХСН. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) составила 8,4 года, а пациентов с ХСН III–IV ФК — 3,8 года, что доказывает актуальность поиска подходов к повышению эффективности терапии ХСН [1].

Эффективность современных подходов к лечению ХСН в России характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню — еще 11%, в целом в течение года повторно госпитализируется около 60% пациентов [2].

Дапаглифлозин, являющийся лекарственным препаратом (ЛП) из группы ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (иНГЛТ2), ранее предназначался лишь для лечения сахарного диабета 2 типа в качестве моно- или комбинированной терапии. Этот препарат уменьшает реабсорбцию глюкозы, повышает ее выделение с мочой, что ведет к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи, и не оказывает влияния на продукцию эндогенной глюкозы в ответ на вызванную им гипогликемию. Применение дапаглифлозина сопровождается слабым диуретическим и транзитным натрийуретическим эффектами. Благоприятное влияние иНГЛТ2 на сердечно-сосудистую систему и почки может быть объяснено как глюкозурией (отрицательным балансом калорий, снижением объема жировой ткани, включая эпикардальный жир, уменьшением глюкозотоксичности, снижением концентрации маркеров воспаления и фиброза в плазме, урикозурией, сдвигом кардиоренального метаболизма от окисления жирных кислот и глюкозы к использованию кетоновых тел), так и натрийурезом (уменьшением объема плазмы,

пред- и постнагрузки на сердце, снижением артериального давления и жесткости артериальной стенки, восстановлением тубулогломерулярной обратной связи, уменьшением интрагломерулярного давления и клубочковой гиперfiltrации) [3].

Согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», пациентам с ХСН со сниженной фракцией выброса с сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, комбинацией валсартана и сакубитрила, бета-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона, дапаглифлозин рекомендован для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

У дапаглифлозина есть официально зарегистрированное показание — хроническая сердечная недостаточность, с уточнением: хроническая сердечная недостаточность (II–IV ФК по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Результаты завершившегося исследования DAPA–HF [4] демонстрируют, что назначение дапаглифлозина у пациентов со сниженной фракцией выброса и без сахарного диабета сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

В 2022 г. были опубликованы результаты оценки дапаглифлозина для улучшения жизни пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [5].

Ретроспективный анализ пациентов (602), госпитализированных по поводу сердечной декомпенсации

в период с 1 января 2020 по 31 декабря 2022 г. (пациенты с фракцией выброса левого желудочка > 40% и умершие при поступлении были исключены) и леченных ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторами и ингибиторами натрий-зависимого переносчика глюкозы, показал, что применение всех групп лекарственных средств увеличилось, но наибольший рост наблюдался для ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы: 2020 г. — 20%; 2021 г. — 42,9%; 2022 г. — 70,4%; средний рост — 47,2% [6].

**Цель исследования** — сравнительный анализ по данным клинических исследований эффективности использования дапаглифлозина в терапии ХСН с пониженной и сохраненной фракцией выброса (> 40%), а также оценка безопасности дапаглифлозина на основании потенциальных межлекарственных взаимодействий.

## Методы

Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные клинических исследований эффективности использования дапаглифлозина в терапии ХСН с пониженной [7] и сохраненной [5] фракцией выброса, включающих анализ данных терапии соответственно 4744 и 6263 пациентов.

Указанные исследования содержат сопоставимые конечные точки. Первичная конечная точка оценки эффективности была комбинированной и включала госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Вторичная конечная точка включала госпи-

6

O.V. Zhukova<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>2</sup>, N.L. Shimanovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Treatment of Chronic Heart Failure

**Background.** Dapagliflozin is a drug from the group of type 2 sodium-dependent glucose transporter inhibitors (iNGLT2) and was previously intended only for the treatment of type 2 diabetes mellitus as monotherapy or combination therapy. According to the Clinical Guidelines, dapagliflozin is recommended for patients with chronic heart failure with reduced ejection function with persistent symptoms of heart failure despite therapy with ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, valsartan and sacubitril combination, beta-adrenoblockers and aldosterone antagonists to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalizations for heart failure. **Aims** — comparative analysis of the efficacy of dapagliflozin in the treatment of chronic heart failure with reduced and preserved ejection function according to clinical trials data. **Methods.** Data from clinical trials of dapagliflozin efficacy in the treatment of CHF with reduced and preserved ejection fraction and including analysis of treatment data from 4744 and 6263 patients, respectively, served as materials for comparative analysis. The analysis was performed by statistically evaluating dapagliflozin for the primary endpoint (hospitalization for heart failure, seeking emergency care for heart failure) and for the total number of hospitalizations and cardiovascular deaths. Attribute statistics techniques were used as an analytical tool. Information on potential drug interactions was obtained from the specialized website Drugs.com. **Results.** The attributable efficacy for reduction in total hospitalizations and cardiovascular deaths for dapagliflozin was 7.72% (95% CI: 5.45–9.99) for patients with CHF with preserved ejection fraction and 7.40% (95% CI: 4.86–9.94). This rate is statistically significant for both groups. The population attributable efficacy rate was also statistically significant for both groups. The relative efficacy of dapagliflozin in reducing total hospitalizations and cardiovascular deaths was 1.12 (95% CI: 0.11–2.12) for patients with CHF with preserved ejection fraction and 1.11 (95% CI: 0.10–2.11) for patients with CHF with reduced ejection fraction. According to Drugs.com, 352 potential adverse interactions were identified for dapagliflozin, of which 1 was a dangerous clinical interaction. **Conclusions.** Dapagliflozin is an LP for which studies have been shown statistically significant reductions in total hospitalizations of patients with cardiovascular disease and cardiovascular deaths.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic heart failure with reduced ejection fraction, chronic heart failure with preserved ejection fraction, dapagliflozin, interdrug interactions

**For citation:** Zhukova OV, Beregovykh VV, Shimanovsky NL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Treatment of Chronic Heart Failure. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17986>

тализацию по поводу сердечной недостаточности и/или сердечно-сосудистую смерть, дополнительные вторичные точки — общее количество госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, в том числе повторные, и сердечно-сосудистую смерть.

Анализ проводили путем статистической оценки дапаглитфлозина на первичную конечную точку (госпитализация по поводу сердечной недостаточности, обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности или смерть по сердечно-сосудистым причинам) и на общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей как основного компонента вторичной конечной точки.

В качестве аналитического инструмента использованы методики атрибутивной статистики. Основой анализа с использованием методик атрибутивной статистики является таблица сопряженности (табл. 1).

После составления таблицы сопряженности формируется гипотеза о том, что использование анализируемого ЛП позволяет в большей степени достичь увеличения показателя эффективности лечения по сравнению с плацебо.

Первым этапом является определение абсолютной эффективности, что сводится к расчету частоты наступления положительных клинических эффектов в группах пациентов, получавших и не получавших ЛП.

Частоту наступления положительных клинических исходов в экспонированной группе (пациенты, получавшие ЛП) —  $AЭэ$  — для каждого анализируемого ЛП находили по формуле

$$AЭэ = \frac{a}{A} \cdot$$

Аналогично рассчитывали частоту наступления положительных клинических эффектов в неэкспонированной группе (пациенты, не получавшие ЛП) —  $AЭн$  — по формуле

$$AЭн = \frac{c}{B} \cdot$$

В результате были получены точечные оценки наступления положительных клинических исходов от назначения схем терапии, включающих и не включающих анализируемые ЛП (экспонируемая и неэкспонируемая группы пациентов). Эти частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части,

приблизительно отражающей свойства популяции. Такие точечные оценки подвержены статистической ошибке. Поэтому далее рассчитывали стандартную ошибку полученной абсолютной эффективности.

Поскольку полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, было определено, насколько существенны будут эти изменения и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомых частот, т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%. В статистике такой интервал является 95%-м доверительным интервалом (95%-й ДИ).

На следующем этапе была рассчитана атрибутивная эффективность ( $АтЭ$ ), характеризующая ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемым ЛП и объясняется им:

$$АтЭ = AЭэ - AЭн = \frac{a}{c} - \frac{c}{B} \cdot$$

На основе расчета относительной эффективности ( $ОЭ$ ) была показана сила связи между влиянием ЛП на лечение и исходом, т.е. во сколько раз увеличивается клиническая эффективность терапии при использовании анализируемых ЛП:

$$ОЭ = \frac{AЭэ}{AЭн} = \frac{a}{A} : \frac{c}{B} \cdot$$

Популяционная атрибутивная эффективность ( $ПАЭ$ ) — абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе, которая аналогична  $АтЭ$ , но, в отличие от нее, характеризует популяционную составляющую эффективности:

$$ПАЭ = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \cdot$$

Для анализа была использована программа для ЭВМ «Статистическая оценка эффективности лекарственного препарата / схемы фармакотерапии» [8], основанная на определении атрибутивной, относительной и популяционной атрибутивной эффективности терапии и их доверительных интервалов.

Оценку безопасности использования ЛП проводили путем анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий и данных о нежелательных реакциях. Информацию о потенциальных взаимодействиях ЛП получали на специализированном сайте Drugs.com (<https://www.drugs.com>).

Таблица 1. Таблица сопряженности

Исследуемый лекарственный препарат	Гипотетическое состояние, к которому приводит действие изучаемого лекарственного препарата		Всего
	Отрицательный исход не наступил	Отрицательный исход наступил	
Есть	(a) Группа в гипотетическом состоянии с воздействием изучаемого лекарственного препарата	(b) Группа вне гипотетического состояния с воздействием изучаемого лекарственного препарата	(A) Сумма a + b
Нет	(c) Группа в гипотетическом состоянии без воздействия изучаемого лекарственного препарата	(d) Группа вне гипотетического состояния без воздействия изучаемого лекарственного препарата	(B) Сумма c + d
Всего	(C) Сумма a + c	(D) Сумма b + d	(Q) Сумма A + B или C + D



drugs.com/interaction/list/), о нежелательных реакциях — на специализированном сайте VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org>). VigiAccess — веб-инструмент для получения обобщенных статистических представлений имеющихся данных о потенциальных побочных эффектах, о которых сообщалось Программе международного мониторинга лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Результаты

Статистически значимыми показателями являются АтЭ, ОЭ, ПАЭ (табл. 2).

АтЭ в отношении снижения общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей для дапаглифлозина у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса составила 7,72% (95%-й ДИ: 5,45–9,99), со сниженной фракцией выброса — 7,40% (95%-й ДИ: 4,86–9,94).

АтЭ и ПАЭ статистически значимы для обеих групп. ОЭ дапаглифлозина в снижении общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса составила 1,12 (95%-й ДИ: 0,11–2,12), со сниженной фракцией выброса — 1,11 (95%-й ДИ: 0,10–2,11). Однако нижние границы 95%-го ДИ попадают в область < 1, что не позволяет считать данный показатель статистически значимым.

Также был рассчитан показатель NNT (Number Needed to Treat) — среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод (госпитализация и/или сердечно-сосудистая смерть), по сравнению с контрольной группой (группа плацебо). Для дапаглифлозина NNT составил 13 для групп пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса. Таким образом, была получена одинаковая эффективность включения дапаглифлозина в схемы терапии пациентов с ХСН и с сохраненной, и со сниженной фракцией выброса.

Согласно результатам исследования DELIVER, дапаглифлозин продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения ХСН, ко-

торое определялось как госпитализация или неотложное обращение по поводу ХСН, на 18% (ОР — 0,82; 95%-й ДИ: 0,73–0,92;  $p < 0,001$  при медиане наблюдения в 2,3 года). Показана устойчивая эффективность дапаглифлозина во всех подгруппах пациентов.

Снижение риска сердечно-сосудистой смерти и ухудшения течения ХСН было отмечено у пациентов вне зависимости от фракции выброса левого желудочка. В ходе международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA–HF с участием пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка риск событий комбинированной первичной конечной точки и общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей были ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо.

По данным ресурса Drugs.com, для дапаглифлозина выявлено 352 клинически значимых взаимодействия, из которых одно — опасное. Далее были проанализированы межлекарственные взаимодействия между дапаглифлозином и ЛП, указанными в клинических рекомендациях для лечения пациентов с ХСН, комбинации которых потенциально могут иметь место (табл. 3).

Прогнозирование возможных потенциальных межлекарственных взаимодействий на основе баз данных показывает хороший профиль безопасности дапаглифлозина. По результатам клинического исследования DAPA–HF профиль безопасности препарата был сопоставим с плацебо.

По данным ресурса VigiAccess для дапаглифлозина выявлено 30 897 сообщений о побочных эффектах, сопровождающих прием данного ЛП. Наибольшее количество сообщений связано с развитием инфекций и инвазий на фоне приема этого препарата (13%, 6832 сообщения); побочные эффекты со стороны обмена веществ и нарушения питания фиксировались в 11%; расстройства со стороны почек и мочевыводящих путей регистрировались в 8% общего количества зафиксированных сообщений. Также в 8% случаев регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Лекарственные взаимодействия составили 1,2%. Зафиксированные побочные эффекты отражены в инструкции по применению дапаглифлозина [9].

Таблица 2. Результаты оценки клинической эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной и сохраненной фракцией выброса при включении в схемы лечения дапаглифлозина

Статистический показатель	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью			
	С сохраненной фракцией выброса		Со сниженной фракцией выброса	
	Первичная конечная точка	Общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей	Первичная конечная точка	Общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей
Атрибутивная эффективность, % (95%-й ДИ)	3,12 (1,22–5,02)	7,72 (5,45–9,99)	4,91 (2,69–7,13)	7,40 (4,86–9,94)
Относительная эффективность (95%-й ДИ)	1,04 (0,04–2,04)	1,12 (0,11–2,12)	1,06 (0,06–2,06)	1,11 (0,10–2,11)
Популяционная атрибутивная эффективность, % (95%-й ДИ)	1,56 (–0,07–3,21)	3,86 (1,89–5,82)	2,45 (0,53–4,38)	3,70 (1,50–5,91)
NNT	32	13	20	13

**Таблица 3.** Межлекарственные взаимодействия дапаглифлозина и препаратов, указанных в клинических рекомендациях для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, согласно данным сайта Drugs.com (<https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Межлекарственные взаимодействия	Уровень (значимость) клинического взаимодействия	Потенциальный риск клинического взаимодействия
Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, хинаприл, спираприл, фозиноприл)	Клинически значимо	Гипотензия, постуральное головокружение, обморок
Бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол, небивалол)	Клинически значимо	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, обезвоживание
Антагонисты рецептора ангиотензина (валсартан, кандесартан, лозартан)	Клинически значимо	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, обезвоживание
Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид)	Клинически значимо	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, обезвоживание
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид)	Клинически значимо	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, обезвоживание

**Заключение**

В результате статистического анализа показано снижение общего количества госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей на фоне приема дапаглифлозина у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и с пониженной фракцией выброса. Также в результате анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий показан хороший профиль безопасности данного ЛП.

**Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-75-30012.  
**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
**Участие авторов.** О.В. Жукова — поисково-аналитическая работа, написание текста; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию; Н.Л. Шимановский — концепция и дизайн исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — № 4. — С. 4–14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.)]

2. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения // *Журнал сердечная недостаточность*. — 2014. — Т. 15. — № 2. — С. 67–75. [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (register of Pavlovsk hospital). Report. 2. The clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with circulatory decompensation. *Heart Failure Journal*. 2014;15(2):67–75. (In Russ.)]

3. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134(10):752–772. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>

4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>

6. López-Vilella R, DonosoTrenado V, Guerrero Cervera B, et al. Annual evolution of the prescription of drugs with prognostic implications in acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03728-y>

7. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03036124>

8. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022611255 (2022).

9. Available from: <https://grls.minzdrav.gov.ru/grls.aspx?s=%D0%B4%D0%B0%D0%BF%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D1%84%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD&m=INN>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Жукова Ольга Вячеславовна**, д.фарм.н., доцент [*Olga V. Zhukova*, PhD in Pharmacology, Assistant Professor];  
адрес: 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Square,  
603950, Nizhny Novgorod, Russia]; e-mail: ov-zhukova@mail.ru, SPIN-код: 4167-1496,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD in Technical Sciences,  
Professor, Academician of the RAS]; e-mail: beregovykh@ramn.ru, SPIN-код: 5940-7554,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

**Шимановский Николай Львович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Nikolay L. Shimanovsky*, MD, PhD,  
Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: shimann@yandex.ru, SPIN-код: 5232-8230,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

Е.О. Чеканова, Е.П. Нужный, Е.Ю. Федотова,  
Е.В. Шалиманова, Е.А. Головнёва, М.Н. Захарова

Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

# Неврологические заболевания, ассоциированные с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD): клинические проявления и краткосрочные исходы в когорте российских пациентов

**Обоснование.** Заболевания, ассоциированные с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD-A3), — группа относительно редких иммуноопосредованных неврологических расстройств, которые наиболее часто проявляются такими синдромами, как мозжечковая атаксия (МА), синдром ригидного человека (СРЧ), лимбический энцефалит (ЛЭ), эпилепсия (Э), и вариантами их сочетания (перекрестные синдромы). В отечественной литературе представлены описания отдельных клинических наблюдений GAD-A3, когортных исследований GAD-A3 в России ранее не проводилось. **Цель исследования** — анализ клинических характеристик и краткосрочных исходов заболевания в одноцентровой когорте российских пациентов с различными фенотипами GAD-A3. **Методы.** Исследование проводилось с 2018 по 2024 г. в Научном центре неврологии (Москва, Россия). Объект исследования — 40 пациентов с верифицированным диагнозом GAD-A3. Проанализированы клиническая картина заболевания, результаты лабораторных анализов крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), данные МРТ и нейрофизиологических исследований, лечение и катамнез пациентов. **Результаты.** Среди пациентов преобладали женщины (85%). Медиана возраста дебюта заболевания составила 54 года (от 18 до 74 лет), длительности GAD-A3 до постановки диагноза — 40,5 мес (от 1 мес до 14 лет). Клинические фенотипы заболевания были типичными для GAD-A3: СРЧ (42,5%), МА (30%), ЛЭ/Э (15%), перекрестный синдром (12,5%). Антитела к GAD обнаружены в 100% исследованных образцов крови и ЦСЖ. Один случай (СРЧ) соответствовал «вероятному» паранеопластическому синдрому, три случая (ЛЭ, СРЧ, МА+Э) были ассоциированы с COVID-19. Сопутствующее аутоиммунное заболевание имели 62,5% пациентов. Воспалительные изменения в ЦСЖ наблюдались редко: повышение белка — 3,4%, олигоклональный синтез IgG — 10%. При МРТ головного мозга очаговые изменения выявлены у 5%, признаки атрофического процесса — у 20%. Иммунотерапию получали 80% больных, из них 80% — постоянную иммуносупрессию. Ответ на лечение отмечался у 92,1% и достоверно не различался в группах с разными фенотипами GAD-A3. 65,8% достигли клинического улучшения со снижением инвалидизации, выздоровел один пациент (2,6%). **Заключение.** Впервые в России охарактеризована когорта пациентов с GAD-A3. GAD-A3 у российских пациентов представлены классическими для GAD-аутоиммунитета фенотипами, наиболее распространенный из них — СРЧ. Большинство пациентов отвечают на иммунотерапию, однако случаи выздоровления единичны, что позволяет предполагать хронический характер GAD-A3.

**Ключевые слова:** глутаматдекарбоксилаза, синдром ригидного человека, мозжечковая атаксия, аутоиммунный энцефалит, эпилепсия

**Для цитирования:** Чеканова Е.О., Нужный Е.П., Федотова Е.Ю., Шалиманова Е.В., Головнёва Е.А., Захарова М.Н. Неврологические заболевания, ассоциированные с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD): клинические проявления и краткосрочные исходы в когорте российских пациентов. Вестник РАМН. 2025;80(1):11–26. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18025>

## Обоснование

Глутаматдекарбоксилаза (GAD) — внутриклеточный фермент, функция которого заключается в декарбоксилировании глутамата до гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), основного ингибиторного нейромедиатора центральной нервной системы [1]. GAD экспрессируется в нейронах и бета-клетках поджелудочной железы, в меньшей степени — в печени, почках, щитовидной железе, надпочечниках и половых железах [1]. Аутоантитела к GAD (AT-GAD), связываясь с различными эпитопами GAD в центральной нервной системе, препятствуют синтезу ГАМК и нарушают функционирование тормозных ГАМКергических путей, что приводит к повышенной возбудимости нейронов и их повреждению [2].

Первоначально AT-GAD идентифицированы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа и синдромом ригидного человека (СРЧ) [1, 3]. В дальнейшем AT-GAD были обнаружены при широком спектре неврологических синдромов, которые в настоящее время объединяют

термином «заболевания, ассоциированные с AT-GAD» (GAD-A3): расстройства спектра СРЧ, мозжечковая атаксия (МА), лимбический (ЛЭ) и экстралимбический энцефалит, эпилепсия (Э), изолированный нистагм и/или глазодвигательные нарушения, миоклонус мягкого нёба, а также различные варианты их сочетания — перекрестные синдромы [2, 4]. Общепринятые диагностические критерии GAD-A3 на сегодняшний день не разработаны, диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания и положительного результата анализа GAD-AT в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Как правило, у пациентов с GAD-A3 наблюдаются высокие титры AT-GAD как в крови, так и в ЦСЖ. В свою очередь, у больных СД 1 типа AT-GAD в ЦСЖ не выявляются, а сывороточные титры AT-GAD на порядки ниже, чем при GAD-A3 [5].

В отечественной литературе представлены описания отдельных клинических наблюдений GAD-A3 [6, 7], когортных исследований GAD-A3 в России ранее не проводилось.

**Цель исследования** — анализ клинических характеристик и краткосрочных исходов заболевания у российских пациентов с различными фенотипами GAD-A3.

## Методы

### Дизайн исследования

Основную группу исследования составили 40 пациентов с верифицированным диагнозом GAD-A3. Проанализированы их демографические характеристики, этиология заболевания, результаты определения АТ-GAD в крови и ЦСЖ, результаты клинического анализа ЦСЖ, МРТ-данные, проводимое лечение и ответ на лечение, данные катамнеза.

Дополнительно пациенты были классифицированы по подгруппам согласно клиническому фенотипу GAD-A3: СРЧ ( $n = 17$ ), МА ( $n = 12$ ), ЛЭ/Э ( $n = 6$ ), перекрестный синдром ( $n = 5$ ). В каждой подгруппе проанализированы демографические характеристики, направительные диагнозы, клиническая картина, результаты лабораторно-инструментального обследования, проводимое лечение, ответ на лечение, а также проведено сравнение частоты положительного ответа на лечение среди подгрупп.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения в исследование:

- клиническая картина заболевания, соответствующая одному из синдромов, характерных для GAD-A3, — СРЧ, МА, ЛЭ/Э, перекрестный синдром;
- положительный результат определения АТ-GAD в крови и/или ЦСЖ;

- полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерий не включения** — выявление в ходе обследования другого диагноза, объясняющего имеющуюся симптоматику.

**Критерий исключения** — отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

Заболевание пациентов с более чем одним неврологическим синдромом, типичным для GAD-A3, определялось как «перекрестный (комбинированный) синдром». Паранеопластическая этиология GAD-A3 определялась согласно критериям паранеопластических неврологических синдромов F. Graus (2021) [8]. Ассоциация с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) определялась как развитие GAD-A3 на фоне или менее чем через 3 мес после инфекционного заболевания.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН), Москва.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2018 по 2024 г. Продолжительность периода проспективного наблюдения предварительно не определялась. Контрольной точкой служил «ответ на лечение», который определялся на основании клинических данных (объективного осмотра, катамнеза) на момент последнего визита пациента. Для пациентов с известными данными катамнеза ( $n = 30/40$ ) медиана продолжительности про-

E.O. Chekanova, E.P. Nuzhnyi, E.Yu. Fedotova, E.V. Shalimanova, E.A. Golovneva, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

## Neurological Disorders Associated with Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Antibodies: Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes in a Russian Cohort Patients

**Background.** Glutamate decarboxylase (GAD) antibody-spectrum diseases (GAD-ASD) are a group of relatively rare immune-mediated neurological disorders that most commonly present by such syndromes as cerebellar ataxia (CA), stiff person syndrome (SPS), limbic encephalitis (LE), epilepsy (E) and variants of their combination (overlap syndromes). The domestic literature contains descriptions of individual cases of GAD-ASD; cohort studies of GAD-ASD have not been conducted in Russia previously. **Aims** — to analyze clinical features and short-term outcomes in different phenotypes of GAD-ASD in a one-center cohort of Russian patients. **Methods.** The study was conducted between 2018 and 2024 at Research Center of Neurology (Moscow, Russia). The object of the study were 40 patients with a verified diagnosis of GAD-ASD. An assessment of the clinical picture, the results of blood and cerebrospinal fluid (CSF) laboratory tests, MRI and neurophysiological studies were carried out, the data of treatment and patient's follow-up were analyzed. **Results.** Most patients were female (85%). The median age at symptom onset was 54 years (range: 18–74 years), the duration of the disease was 40.5 months (range: 1 month — 14 years). The diseases phenotypes were typical for GAD-ASD: SPS (42.5%), MA (30%), LE/E (15%), overlap syndrome (12.5%). GAD antibodies were detected in 100% of the blood and CSF samples examined. 1 case (SPS) corresponded to a “probable” paraneoplastic syndrome; 3 cases (LE, SPS, MA+E) were associated with COVID-19. 62.5% of patients had another concomitant autoimmune disease. Inflammatory changes in the CSF were rare: increased protein — 3.4%, oligoclonal bands — 10%. On brain MRI, focal changes were observed in 5%, signs of atrophy — in 20%. Immunotherapy was performed in 80% patients, in 80% of them — long-term immunosuppression. Treatment response was observed in 92.1% and didn't differ among GAD-ASD phenotypes. 65.8% of patients achieved improvement with a decrease in disability, 1 patient (2.6%) achieved complete recovery. **Conclusions.** In Russia, a cohort of patients with GAD-ASD has been characterized for the first time. In Russian patients, disease phenotypes were typical for GAD-autoimmunity, the most common of which was SPS. Most patients respond to immunotherapy, but recoveries are rare, indicating a chronic course of GAD-ASD.

**Keywords:** glutamic acid decarboxylase, stiff person syndrome, cerebellar ataxia, autoimmune encephalitis, epilepsy

**For citation:** Chekanova EO, Nuzhnyi EP, Fedotova EYu, Shalimanova EV, Golovneva EA, Zakharova MN. Neurological Disorders Associated with Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Antibodies: Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes in a Russian Cohort Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2025;80(1):11–26. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18025>



спективного наблюдения составила 13 мес (от 1 мес до 5 лет).

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проведено подробное неврологическое обследование с оценкой по следующим шкалам: модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, MRS), шкала для обследования и оценки атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Лабораторные исследования включали общетерапевтические анализы, клинический анализ ЦСЖ (цитоз, белок, глюкоза, олигоклональный синтез IgG), определение AT-GAD в крови и ЦСЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА). Часть пациентов предоставила результаты анализа AT-GAD из сторонних лабораторий. В зависимости от фенотипа заболевания дополнительно исследовались антитела к внутриклеточным (Hu, Ri, Yo, CV2, Ma2, амфифизин) и поверхностным (NMDAR, LGI1, CASPR, AMPAR1,2, GABAR1) нейрональным антигенам, антинейрональные антитела методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ), другие анализы в соответствии с дифференциально-диагностическим поиском.

Инструментальные исследования включали МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ); при наличии соответствующего клинического предположения — МРТ головного мозга с введением контрастного вещества, МРТ спинного мозга, электроэнцефалографический мониторинг, игольчатую электромиографию и электронейромиографию. Всем пациентам проводилось скрининговое онкологическое обследование с целью исключения паранеопластической этиологии заболевания (компьютерная томография органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, молочных желез, органов малого таза/мошонки).

### Исходы исследования

#### Основные исходы исследования:

1) клиническая характеристика когорты пациентов с GAD-A3 — демографические, этиологические данные, данные лабораторных и инструментальных исследований, данные о проводимом лечении, данные катамнеза;

2) ответ на лечение (положительный / отсутствие ответа). При положительном ответе на лечение дополнительно выделялись такие показатели, как выздоровление, оптимальный ответ, субоптимальный ответ.

#### Дополнительные исходы исследования:

1) клиническая характеристика подгрупп пациентов с разными фенотипами GAD-A3 — демографические данные, направительные диагнозы, клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных исследований, данные о проводимом лечении, ответе на лечение;

2) сравнение частоты положительного ответа на лечение среди подгрупп.

### Анализ в подгруппах

Подгруппы сформированы на основании клинического фенотипа GAD-A3: CPЧ, МА, ЛЭ/Э, перекрестный синдром.

### Методы регистрации исходов

Ответ на лечение определялся как положительный в случае, как минимум, стабилизации состояния и замедления прогрессирования заболевания. Выздоровление

определялось как полный регресс симптоматики; оптимальный ответ — клиническое улучшение со снижением показателя по MRS ( $\geq 1$  балла) в сравнении с исходной инвалидизацией; субоптимальный ответ — стабилизация состояния и остановка/замедление прогрессирования заболевания или частичное улучшение со стороны одного из синдромов (для группы «перекрестный синдром»). У пациентов с эпилепсией (группы «ЛЭ/Э» и «перекрестный синдром») дополнительно оценивалась частота приступов на фоне лечения — улучшением считалось снижение частоты приступов по крайней мере на 50% [9].

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 3-4/21 от 24 марта 2021 г.). Все пациенты подписали установленную форму информированного согласия на участие в исследовании.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка данных проводилась в пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 23. Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Количественные переменные описывались с помощью медианы и диапазона. Для сравнения нескольких групп по качественному показателю применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

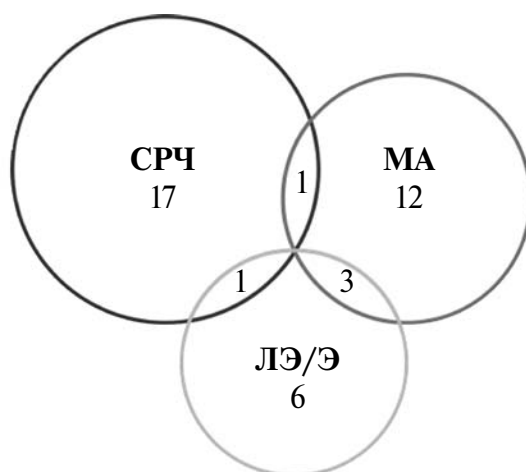
## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Всего было выявлено 40 пациентов с высокими титрами AT-GAD в крови и/или ЦСЖ и типичными для GAD-аутоиммунитета неврологическими синдромами: CPЧ — 17 пациентов (42,5%); МА — 12 (30%); ЛЭ/Э — 6 (15%); перекрестный синдром — 5 (12,5%) (рис. 1). Среди пациентов преобладали женщины — 34/40, 85%. Медиана возраста дебюта заболевания составила 54 года (от 18 до 74 лет). Медиана длительности GAD-A3 на момент постановки диагноза и начала лечения — 40,5 мес (от 1 мес до 14 лет), продолжительность проспективного наблюдения (30/40, 75%) — 13 мес (от 1 мес до 5 лет).

### Основные результаты исследования

Этиология GAD-A3 в подавляющем большинстве случаев была определена как идиопатическая. Злокачественного новообразования после развития GAD-A3 ни у одного из пациентов обнаружено не было. Онкологическое заболевание в анамнезе имели 2 пациента: рак щитовидной железы за 1 год до дебюта GAD-CPЧ (пациентка #10), рак молочной железы за 20 лет до GAD-МА (пациентка #20). Отсутствие данных за рецидив рака, а также сравнительно «мягкое» течение заболевания с хорошим ответом на иммунотерапию не позволяют однозначно отнести данные случаи к паранеопластическим. Ассоциация с COVID-19 наблюдалась у 3 пациентов: дебют CPЧ на фоне COVID-19 (пациентка #17), ЛЭ на фоне COVID-19 (пациент #30), дебют МА через 1 мес после COVID-19 у пациентки #37 с длительным анамнезом фармакорезистентной фокальной эпилепсии. Другое аутоиммунное заболевание имели 25 пациентов (62,5%): аутоиммунный тиреоидит (21/40, 52,5%); СД 1 типа (4/40,



**Рис. 1.** Клинические фенотипы GAD-A3: ЛЭ — лимбический энцефалит; МА — мозжечковая атаксия; СРЧ — синдром ригидного человека; Э — эпилепсия

10%); витилиго (1/40, 2,5%); неспецифический язвенный колит (1/40, 2,5%). У 2 больных в сопутствующих заболеваниях был гепатит В, еще у 2 — гепатит С.

АТ-GAD в крови были исследованы у всех 40 пациентов, в ЦСЖ — у 27/40. В 100% случаев результат тестирования был положительным. Поскольку АТ-GAD анализировались в нескольких лабораториях, статистический анализ титров АТ-GAD не проводился. Однако даже с учетом данного ограничения можно говорить о выявлении высоких уровней АТ-GAD как в крови, так и в ЦСЖ у подавляющего большинства больных. Так, титры АТ-GAD в крови у 60% пациентов — более 10 000 МЕ/мл; 25% — более 2000 МЕ/мл (ИФА-1); 10% — от 37 до 95 МЕ/мл (ИФА-2); 5% — «АТ-GAD обнаружены» (без указания титра и метода анализа). Титры АТ-GAD в ЦСЖ: 46% — более 1000 МЕ/мл; 14% — от 61 до 339 МЕ/мл (ИФА-1); 29% — от 11,6 до 181 МЕ/мл (ИФА-2); у 11% обнаружен цитоплазматический нейрональный тип свечения в титрах от 1:16 до 1:100 (нРИФ).

Повышение уровня белка в ЦСЖ было выявлено только у 1 пациента (1/29, 3,4%) — случай острого монофазного ЛЭ. Еще у 2 пациентов (2/20, 10%) — с МА и ЛЭ/Э — обнаружен интратекальный синтез олигоклонального IgG (2-й тип) в отсутствие повышения белка и плеоцитоза ЦСЖ. При МРТ головного мозга Т2-гиперинтенсивные очаговые изменения наблюдались в 2/40 (5%) случаях (пациенты #19, #31). МР-признаки атрофического процесса выявлены у 8/40 (20%) (6 случаев МА и 2 случая ЛЭ/Э). Основные клинические характеристики пациентов с GAD-A3 представлены в табл. 1.

**Синдром ригидного человека.** Расстройство спектра СРЧ диагностировано у 17 человек. Еще у 2 пациентов СРЧ наблюдался в рамках перекрестного синдрома. Большинство составили женщины (15/17, 88%), медиана возраста — 54 года (от 42 до 73 лет). Наиболее распространенными направленными диагнозами были остеохондроз (6/17, 35%), конверсионное расстройство (3/17, 18%), дистония ног, миотония и болезнь Штрюмпеля (по 2/17, 12%). Медиана времени от дебюта симптоматики до диагностирования СРЧ (задержка в постановке диагноза) составила 3,5 года (от 2 месяцев до 14 лет).

Согласно современной классификации расстройств спектра СРЧ [10], заболевания пациентов были представлены следующими фенотипами: классический СРЧ (поражение аксиальной мускулатуры и преимущественно

проксимальных мышц ног) — 12/17, 70%; синдром ригидной конечности (поражение одной руки или ноги) — 2/17, 12%; «СРЧ плюс» (классические симптомы в сочетании с атаксией / бульбарными нарушениями) — 2/17, 12%; ПЭРМ-синдром (прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом) — 1/17, 6%. На пике тяжести симптоматики пациенты, как правило, были существенно инвалидизированы (MRS = 3 [2; 4]). Клиническая картина включала мышечные спазмы (94%), нарушение ходьбы (94%), поясничный гиперлордоз (53%), гиперэкфлексию (41%), психоэмоциональные нарушения (59%), вестибуло-атактический синдром (12%). У 7 (41%) пациентов наблюдались признаки миелопатии в виде симптомов поражения верхнего мотонейрона (высокие сухожильные рефлексы, патологические стопные знаки). Умеренные когнитивные нарушения (MoCA — менее 26 баллов при отсутствии признаков деменции) отмечались у 2 больных. Электрофизиологические данные, подтверждающие наличие СРЧ (двигательная активность мышечных единиц в покое), были получены в 65% случаев. Ни у одного из пациентов МРТ головного и спинного мозга не выявила изменений, которые могли бы обуславливать имеющуюся симптоматику.

**Мозжечковая атаксия.** МА была верифицирована у 12 пациентов в качестве единственного GAD-ассоциированного синдрома и у 4 пациентов с комбинированным фенотипом GAD-A3. В группе изолированной МА преобладали женщины (9/12, 75%), возраст на момент дебюта заболевания составил 58 лет (от 30 до 74 лет), задержка в постановке диагноза — 3,5 года (от 6 мес до 9 лет). Наиболее частым направленным диагнозом была дисциркуляторная энцефалопатия (8/12, 67%), у 2 пациентов (17%) предполагался рассеянный склероз.

У 5/12 (42%) пациентов МА дебютировала остро/подостро, у остальных отмечалось постепенное (хроническое) развитие заболевания. Тяжесть инвалидизации была вариабельной: медианный балл по шкале MRS составил 2,5 (2; 3), SARA — 14,5 (10; 17,25). Практически у всех больных МА носила прогрессирующий характер: вначале наблюдались преимущественно статико-локомоторная атаксия, нистагм и глазодвигательные нарушения, позже присоединялась динамическая атаксия. Те или иные глазодвигательные нарушения (вертикальный и горизонтальный нистагм, нарушения саккад и плавных следящих движений глаз, офтальмопарез, диплопия) при-

Таблица 1. Характеристика пациентов с GAD-A3

Пациент	Возраст, пол	Длительность, мес*	Фенотип GAD-A3	Сопутствующие заболевания/ COVID-19	MRS/SARA	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунотерапия	Симптоматическая терапия	Улучшение**	Катамнез
#1	59, Ж	60	СРЧ	СД 2 типа, ХАИТ	4	Норма	Норма, Тип 1	ПФ, ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Диазепам, габапентин	+	31 мес, улучшение и стабилизация
#2	60, Ж	120	СРЧ	—	2	Норма	Норма, Тип 1	ПФ, ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Клоназепам, габапентин	+	Н/д
#3	54, М	24	СРЧ	СД 1 типа, гепатит С, нейросифилис	4	Норма	Норма, Тип 1	ПФ, азатиоприн, ВВИГ	Баклофеновая помпа, диазепам, габапентин	+/-	8 мес, кратковременное улучшение на ВВИГ
#4	53, Ж	42	СРЧ	ХАИТ	2	Норма	Н/д	—	Клоназепам, баклофен	+/-	26 мес, стабилизация
#5	61, Ж	26	СРЧ	Витилиго	3	Норма	Н/д	ПФ, МФМ (побочные), ГКС <i>per os</i>	Клоназепам	+ (от ГКС и клоназепам)	30 мес, улучшение и стабилизация
#6	44, М	10	СРЧ	СД 2 типа	3	Норма	Н/д	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Клоназепам	+	14 мес, улучшение и стабилизация
#7	55, Ж	96	СРЧ	ХАИТ	5	Норма	Н/д	ПФ, азатиоприн, циклофосфамид в/в	Клоназепам, габапентин, тизанидин	+ (от циклофосамида и симптоматической)	10 мес, улучшение и стабилизация
#8	42, Ж	48	СРЧ	ХАИТ	4	Норма	Н/д	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ПФ, ВВИГ, азатиоприн	Баклофеновая помпа, клоназепам, диазепам, габапентин, карбамазепин, вальпроаты, тизанидин, баклосан, толперизон	—	60 мес, ухудшение, зависимость от бензодиазепинов, прогрессирование
#9	54, Ж	13	СРЧ	ХАИТ	3	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Клоназепам	+	10 мес, улучшение и стабилизация
#10	52, Ж	46	СРЧ	СД 1 типа, РШЖ	2	Норма	Н/д	—	Клоназепам	+/-	12 мес, стабилизация
#11	73, Ж	2	СРЧ	ХАИТ, СД 2 типа	2	Норма	Норма	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Клоназепам	+	8 мес, улучшение и стабилизация
#12	57, Ж	168	СРЧ	Гепатит В	4	Норма	Н/д	ПФ, ГКС в/в, азатиоприн, ритуксимаб	Клоназепам, габапентин	+ (от ритуксимаба и клоназепам)	18 мес, улучшение и стабилизация
#13	58, Ж	14	СРЧ	ХАИТ	4	Норма	Норма	—	Клоназепам, леветирacetам	+	Н/д
#14	42, Ж	22	СРЧ	СД 1 типа, гепатит В	3	Норма	Норма	ГКС <i>per os</i>	Клоназепам, габапентин	+ (от клоназепам)	Н/д

Таблица 1. Продолжение

Пациент	Возраст, пол	Длительность, мес*	Фенотип GAD-A3	Сопутствующие заболевания/ COVID-19	MRS/ SARA	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунотерапия	Симптоматическая терапия	Улучшение**	Катамнез
#15	49, Ж	48	СРЧ	—	2	Норма	Н/д	— запланирована ВВИГ	Клоназепам	+	1 мес, улучшение
#16	56, Ж	42	СРЧ	ХАИТ	3	Норма	Н/д	—	Клоназепам, баклофен	+	7 мес, улучшение и стабилизация
#17	43, Ж	6	СРЧ	Дебют на фоне COVID-19	2	Норма	Норма	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Клоназепам, баклофен	+	Н/д
#18	30, М	13	МА	—	3/17,5	Атрофия червя мозжечка	Норма, Тип 2	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	—	+	22 мес, улучшение и стабилизация
#19	59, Ж	6	МА	—	2/9	T2-гиперинтенсивные изменения в полушарии мозжечка (с накоплением КВ), от височных долей	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ритуксимаб	—	+	13 мес, улучшение и стабилизация
#20	53, Ж	21	МА	ХАИТ, РМЖ	2/16,5	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ритуксимаб	—	+	12 мес, улучшение (на ритуксимабе)
#21	53, Ж	40	МА	СД 2 типа	2/8,5	Атрофия червя мозжечка	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ритуксимаб	—	+	12 мес, улучшение (на ритуксимабе)
#22	67, Ж	18	МА	ХАИТ	2/13	Диффузная атрофия мозжечка	Норма	ГКС в/в	—	—	Н/д
#23	57, М	66	МА	Гепатит С	1/7	Гемиатрофия полушария мозжечка	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ПФ (по наст. время)	—	+	48 мес, улучшение и стабилизация на ПФ
#24	54, М	108	МА	—	3/14	Норма	Норма	ГКС в/в	—	—	Н/д
#25	63, Ж	60	МА	ХАИТ, СД 2 типа	2/13,5	Диффузная атрофия мозжечка	Н/д	ПФ	—	+/-	12 мес, стабилизация
#26	69, Ж	20	МА	ХАИТ, СД 2 типа	3/18,5	Норма	Норма, Тип 1	—	—	Н/д	Н/д
#27	66, Ж	44	МА	ХАИТ, НЯК	3/15	Норма	Норма	ГКС в/в, ПФ, ГКС <i>per os</i> , ритуксимаб	—	+	9 мес, улучшение и стабилизация (на ритуксимабе)

Таблица 1. Продолжение

Пациент	Возраст, пол	Длительность, мес*	Фенотип GAD-A3	Сопутствующие заболевания/ COVID-19	MRS/ SARA	МРТ	Анализ ЦСЖ	Иммунотерапия	Симптоматическая терапия	Улучшение**	Катамнез
#28	56, Ж	48	МА	СД 2 типа	4/22	Атрофия червя мозжечка	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	–	+	6 мес, улучшение и стабилизация
#29	74, Ж	46	МА	ХАИТ	3/16,5	Норма	Норма, Тип 1	–	–	Н/д	Н/д
#30	63, М	2	ЛЭ	Дебют на фоне COVID-19	3	Норма	Белок 0.63 г/л, Тип 1	ПФ, ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> (короткий курс)	Ламотриджин, леветирацетам (8 мес)	++	13 мес, полное восстановление
#31	35, Ж	30	ЛЭ/Э	–	4	T2-гиперинтенсивность от височных долей; атрофия гиппокампов	Норма, Тип 2	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i>	Окскарбазепин, леветирацетам	+/–	Н/д
#32	33, Ж	96	ЛЭ/Э	ХАИТ	3	Атрофия гиппокампов	Норма	ПФ, ГКС в/в, азиоприн (побочные), ГКС <i>per os</i> , ВВИГ; ритуксимаб	Окскарбазепин, ламотриджин, клобазам	+/–	38 мес, стабилизация
#33	41, Ж	16	ЛЭ/Э	СД 1 типа, ХАИТ	2	Норма	Норма, Тип 1	–	Леветирацетам, топирамат	+	13 мес, улучшение и стабилизация
#34	32, Ж	68	ЛЭ/Э	ХАИТ	2	Норма	Норма	ВВИГ	Леветирацетам, лакосамид	+	6 мес, улучшение и стабилизация
#35	18, Ж	14	ЛЭ/Э	ХАИТ	2	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ритуксимаб	Окскарбазепин, леветирацетам	+	4 мес, улучшение
#36	52, Ж	36 (до СРЧ)	СРЧ+Э (через 5 лет)	ХАИТ	2	Норма	Норма, Тип 1	ПФ, ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ВВИГ	Клоназепам, леветирацетам	+	60 мес, улучшение и стабилизация СРЧ



Таблица 1. Окончание

Пациент	Возраст, пол	Длительность, мес*	Фенотип GAD-A3	Сопутствующие заболевания/ COVID-19	MRS/ SARA	MPT	Анализ ЦСЖ	Иммунотерапия	Симптоматическая терапия	Улучшение**	Катамнез
#37	44, Ж	120	Э+МА (через 9 лет)	ХАИТ/ COVID-19 за 1 мес до МА	3/19	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ВВИГ	Леветирацетам, ламотриджин	+	21 мес, улучшение и стабилизация МА
#38	63, Ж	41	Э+МА (через 3 года)	—	2/12	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , ритуксимаб	Леветирацетам, лакозамид	+/-	13 мес, улучшение и стабилизация МА
#39	61, Ж	144	МА+ СРЧ	ХАИТ, СД 2 типа	4/25	Норма	Н/д	ГКС <i>per os</i> в малых дозах		+/-	Н/д
#40	41, Ж	1 (до МА)	МА+Э (через 5 лет)	—	2/5	Норма	Норма, Тип 1	ГКС в/в, ГКС <i>per os</i> , азатиоприн	Карбамазепин	+/-	49 мес, улучшение и стабилизация МА, далее нарастание МА

Примечание. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; ГКС — глюкокортикостероиды; ЛЭ — лимбический энцефалит; МА — мозжечковая атакия; МФМ — микофенолата мофетил; Н/д — нет данных; НЯК — неспецифический язвенный колит; ПФ — плазмаферез; РМЖ — рак молочной железы; РЩЖ — рак щитовидной железы; СД — сахарный диабет; COVID-19 — новая коронавирусная инфекция; СРЧ — синдром ригидного человека; ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; Э — эпилепсия; GAD-A3 — заболевание, ассоциированное с антителами к GAD; MRS — модифицированная шкала Рэнкина; SARA — шкала для обследования и оценки атаксии; KB — контрастное вещество. \* — время от дебюта до диагностирования GAD-A3; \*\* «+++» — выздоровление; «+» — оптимальный ответ; «+/-» — субоптимальный ответ; «—» — отсутствие улучшения.

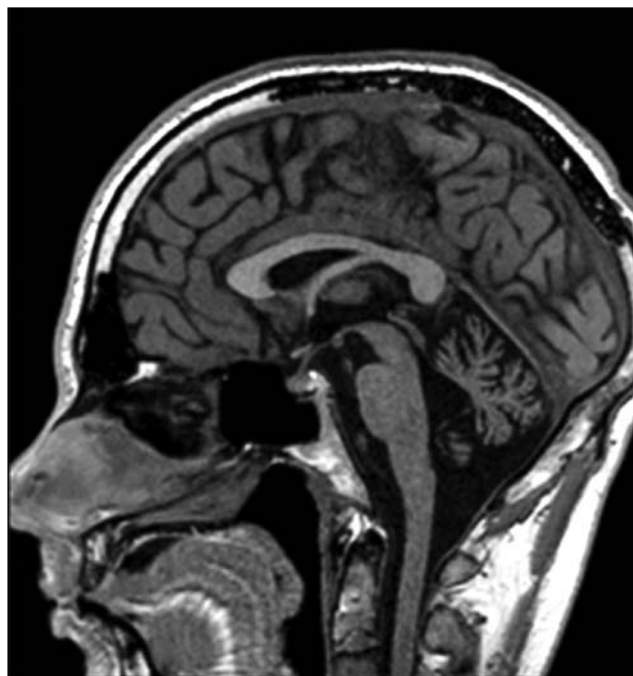


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки #28: T2-FLAIR, сагитальный срез — атрофия червя мозжечка

существовали у всех пациентов. Другими частыми симптомами были дизартрия (67%), постурально-кинестический тремор рук (25%), различные формы дистонии (17%) (дистония в конечностях, дистонический тремор рук), умеренные когнитивные нарушения (17%). В 4 (33%) случаях наблюдались пароксизмальные инсультоподобные эпизоды со стволовой симптоматикой (тошнота, рвота, системное головокружение, тиннитус, диплопия, краткосрочный гемипарез). У половины пациентов МА была

представлена гемиатаксией или отчетливой латерализацией симптоматики, в ряде случаев со временем симптомы распространялись и на контралатеральную сторону.

При МРТ головного мозга у 42% изменений обнаружено не было. У 6 (50%) пациентов выявлены признаки атрофии мозжечка от легкой до умеренной степени: атрофия червя мозжечка ( $n = 3$ ), диффузная атрофия мозжечка ( $n = 2$ ), гемиатрофия полушария мозжечка ( $n = 1$ ) (рис. 2). В одном случае (пациентка #19) наблюдались T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей и структур мозжечка с признаками патологического накопления контрастного вещества на постконтрастных T1 (T1-C+) взвешенных изображениях (рис. 3). Примечательно, что, несмотря на МРТ-данные о вовлечении височных долей, клиническая картина заболевания была представлена МА и лишь легким когнитивным дефицитом (МоСА — 24 балла). С учетом нетипичной МРТ-картины пациентке проводился обширный онкологический поиск — патологии не обнаружено.

**Лимбический энцефалит/эпилепсия.** Диагноз GAD-ЛЭ/Э был установлен 6 пациентам: женщины — 5/6 (83%), возраст — 34 года (от 18 до 63 лет). Еще у 4 больных эпилепсия была одним из синдромов комбинированного GAD-A3. Медиана времени до диагностирования GAD-ЛЭ/Э составила 23 мес (от 2 мес до 8 лет). Наиболее частым направительным диагнозом была фокальная эпилепсия неясной этиологии (5/6, 83%). Следует отметить, что однозначно дифференцировать GAD-ЛЭ с острыми симптоматическими приступами и GAD-Э без энцефалита зачастую затруднительно. Кроме того, при GAD-ЛЭ нередко наблюдается развитие хронической эпилепсии в исходе перенесенного энцефалита [9]. Поэтому у большинства пациентов данной группы диагноз был сформулирован как GAD-ЛЭ/Э. Исключение составил пациент #30, у которого на фоне COVID-19 подостро

19

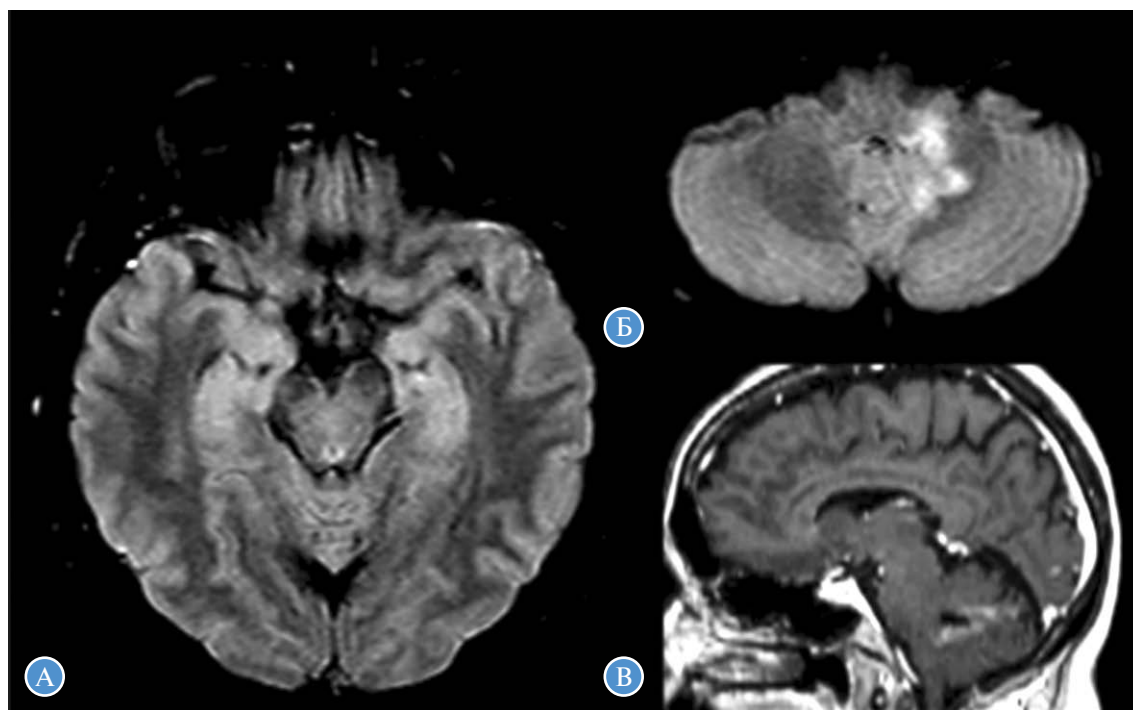


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки #19: А, Б — T2-FLAIR, аксиальные срезы; В — T1-C+, сагитальный срез. Гиперинтенсивность от медиобазальных отделов височных долей (А), гиперинтенсивная зона неправильной формы в медиальных отделах левого полушария мозжечка с распространением на среднюю мозжечковую ножку, левые отделы червя (Б) с неоднородным патологическим накоплением контрастного вещества (В)

развились фокальная эпилепсия, когнитивные, бульбарные и координаторные нарушения, полностью регрессировавшие на фоне иммунотерапии, что в совокупности с выявлением AT-GAD позволило диагностировать энцефалит, ассоциированный с AT-GAD (GAD-ЛЭ плюс).

Общими чертами, характерными для большинства пациентов с GAD-ЛЭ/Э, были высокая частота приступов и/или эпилептический статус в дебюте заболевания, клиническая картина приступов, характерная для фокальной височной эпилепсии, фармакорезистентное течение эпилепсии, наличие в структуре заболевания помимо эпилептических приступов иной очаговой неврологической симптоматики, имеющей прогрессирующий характер. У 3 (50%) пациентов отмечались умеренные когнитивные нарушения (МоСА — от 21 до 23 баллов, преимущественно за счет нарушения краткосрочной памяти, исполнительных функций). Острой психотической симптоматики не было ни у одного из пациентов, но у большинства имели место легкие поведенческие нарушения, расстройства настроения. Изменения на МРТ головного мозга были обнаружены только у 2 пациентов: у пациентки #31 — Т2-гиперинтенсивные изменения в медиобазальных отделах височных долей и атрофия обоих гиппокампов (рис. 4); у пациентки #32 — атрофия обоих гиппокампов.

Среди всех случаев GAD-A3, сопровождавшихся эпилептическими приступами (группы «GAD-ЛЭ/Э», «перекрестный синдром»,  $n = 10$ ), преобладали приступы с немоторными проявлениями: *déjà vu* (30%), восходящее эпигастральное чувство (20%), ощущение страха и/или тревоги (20%), остановка деятельности (20%). Среди немоторных симптомов отмечались головокружение и пилоэрекция. Моторные проявления в виде автоматизмов наблюдались у 30%. У большинства (90%) в анамнезе были фокальные приступы с нарушением сознания и переходом в билатеральные тонико-клонические судороги и/или эпилептический статус. У 2 (20%) пациенток вы-

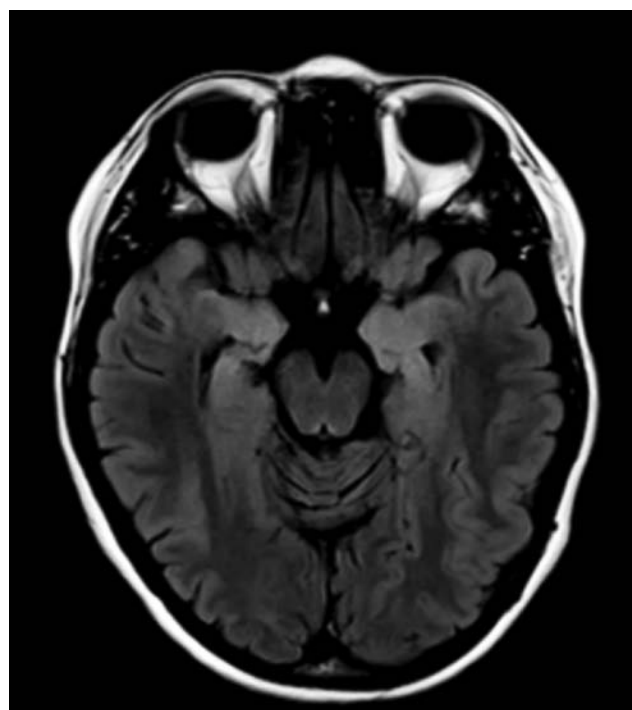
явлен специфический провокатор эпилептических приступов в виде определенных музыкальных композиций: у пациентки #34 все приступы провоцировались исключительно музыкой, у пациентки #37 отмечались и спонтанные, и музыкогенные приступы.

**Перекрестные синдромы.** Перекрестный (комбинированный) синдром, ассоциированный с AT-GAD, был диагностирован в 6 случаях. Все пациенты были женщинами, медиана возраста на момент дебюта «первого» синдрома — 52 года (от 41 до 63 лет). В одном случае оба GAD-ассоциированных синдрома (МА и СРЧ) развились одновременно, среди остальных пациентов медиана времени до присоединения «второго» фенотипа составила 5 лет (от 3 до 9 лет). Задержка в постановке диагноза составила 3,4 года (от 1 мес до 12 лет). У 2 пациенток диагноз GAD-A3 был установлен во время манифестации «первого» синдрома, у 3 — лишь на этапе развития комбинированного GAD-A3.

Как правило, синдромы в составе комбинированного GAD-A3 были классическими для GAD-аутоиммунитета: фармакорезистентная височная эпилепсия, СРЧ с поражением аксиальной мускулатуры и конечностей, МА (у 2/4 пациенток — по гемитипу). Однако в ряде случаев отмечались и несколько нетипичные клинические проявления. Так, у пациентки #36 в течение четырех лет было пять однотипных приступов: без предвестников, внезапная утрата сознания (длительностью от 20 до 40 мин), потливость, без тонического напряжения/судорог; приступы полностью амнезировала. По данным длительного электроэнцефалографического мониторинга зарегистрированы преходящее диффузное замедление дельта-диапазона, региональное замедление и эпиактивность в левой и правой височных областях. При обследовании кардиологическая патология была исключена. Состояние пациентки расценено как фокальная эпилепсия в рамках GAD-A3 (с учетом пятилетнего анамнеза СРЧ и высоких титров AT-GAD в крови и ЦСЖ). Умеренный когнитивный дефицит (МоСА — 21 и 24 балла) наблюдался у 2 пациенток с длительным анамнезом эпилепсии. При МРТ головного мозга ни в одном случае патологических изменений не выявлено.

### Лечение и исходы

Иммунотерапия проводилась 32 (80%) пациентам. Варианты иммуносупрессии и ответ на лечение при различных фенотипах GAD-A3 суммированы в табл. 2. Зачастую на протяжении болезни использовалось несколько видов иммунотерапии первой и/или второй линии. Наиболее часто применялись пульс-терапия метилпреднизолоном (24/32, 75%) и высокообъемный плазмаферез (ПФ) (12/32, 38%). 6 (19%) пациентов получали внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в дозе 2 г/кг. При использовании ВВИГ в качестве постоянной терапии, как правило, применялась доза 1 г/кг ежемесячно или 2 г/кг каждые 2 мес. Большинство пациентов (23/32, 72%) принимали пероральный преднизолон/метилпреднизолон в различных режимах дозирования: короткий курс (до 3 мес) глюкокортикостероидов по завершении пульс-терапии метилпреднизолоном/ПФ или длительный прием малых доз глюкокортикостероидов в качестве постоянной иммуносупрессии. Последняя схема чаще всего назначалась пациентам с СРЧ — изолированно или в сочетании с азатиоприном. 14 пациентам проводилась иммунотерапия второй линии — ритуксимаб (8/32, 15%), азатиоприн (5/32, 16%); 1 (3%) пациент в разное время принимал циклофосфамид и микофенолата мофетил. 20 из 25 па-



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки #31: Т2-FLAIR, аксиальный срез — гиперинтенсивность от медиобазальных отделов височных долей ( $S > D$ ), признаки атрофии гиппокампов ( $D > S$ )

Таблица 2. Иммуноterapia, проводимая пациентам с GAD-A3

	СРЧ (n = 17)	МА (n = 12)	ЛЭ/Э (n = 6)	Перекрестный синдром (n = 5)	p
Иммуноterapia (%)	12/17 (71)	10/12 (83)	5/6 (83)	5/5 (100)	—
ГКС в/в (%)	7/12 (58)	9/10 (90)	4/5 (80)	4/5 (80)	—
ВВИГ (%)	2/12 (17)	0/10 (0)	2/5 (40)	2/5 (40)	—
ПФ (%)	6/12 (50)	3/10 (30)	2/5 (40)	1/5 (20)	—
Ритуксимаб (%)	1/12 (8)	4/10 (40)	2/5 (40)	1/5 (20)	—
Азатиоприн (%)	3/12 (25)	0/10 (0)	1/5 (20)	1/5 (20)	—
Циклофосфамид/МФМ (%)	1/12 (8)	0/10 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	—
ГКС per os (%)	9/12 (75)	5/10 (50)	4/5 (80)	5/5 (100)	—
Постоянная иммуноterapia*	6/9 (67)	7/8 (88)	3/4 (75)	4/4 (100)	—
Длительность GAD-A3 до начала иммунотерапии, мес (Me, диапазон)	25 (2–168)	42 (6–108)	30 (2–96)	41 (1–144)	—
Ответ на иммуноterapia (%)	10/12 (83)	8/10 (80)	5/5 (100)	5/5 (100)	> 0,05
Субоптимальный (+/–) (%)	1/12 (8)	1/10 (10)	2/5 (40)	3/5 (60)	—
Оптимальный (+) (%)	9/12 (75)	7/10 (70)	2/5 (40)	2/5 (40)	—
Выздоровление (++) (%)	0/12 (0)	0/10 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	—
Проспективное наблюдение, мес* (Me, диапазон)	12 (8–60)	12 (6–48)	13 (4–38)	38 (13–60)	—

Примечание. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; ГКС — глюкокортикостероиды; ЛЭ — лимбический энцефалит; МА — мозжечковая атаксия; ПФ — плазмаферез; СРЧ — синдром ригидного человека; Э — эпилепсия; GAD-A3 — заболевание, ассоциированное с антителами к GAD. \* — данные пациентов с известным катамнезом.

пациентов с известным катамнезом (80%) получали постоянную («хроническую») иммуносупрессию — курсы ВВИГ или ритуксимаба либо пероральный прием глюкокортикостероидов и/или цитостатических препаратов. Симптоматическая терапия назначалась всем пациентам с СРЧ и эпилепсией. При СРЧ наиболее часто применялись препараты бензодиазепинового ряда, при эпилепсии — комбинация нескольких противоэпилептических препаратов.

Ответ на лечение отмечался у подавляющего большинства пациентов с известными данными (35/38, 92,1%). 25 (65,8%) из них достигли значительного клинического улучшения: 1 (2,6%) пациент выздоровел полностью (случай энцефалита, развившегося на фоне COVID-19, пациент #30); у 24 (63,2%) отмечалось снижение исходного балла инвалидизации по шкале MRS. Еще у 10 (26,3%) ответ был «субоптимальным» — стабилизация текущего состояния и остановка/замедление прогрессирования заболевания или частичное улучшение со стороны одного из синдромов в случае комбинированного GAD-A3. Лечение не дало эффекта у 3 (7,9%) больных — с СРЧ (пациент #8) и МА (пациенты #22, #24). Зачастую улучшение достигалось в ответ на иммуноterapia (в сочетании с симптоматической терапией или без таковой) — 28 пациентов из 32, получавших иммуносупрессию (87,5%), достигли, как минимум, стабилизации состояния. Однако в 6 (35,3%) случаях GAD-СРЧ состояние улучшилось на фоне изолированного применения симптоматической терапии; еще в 1 случае ЛЭ/Э (пациентка #33) приступов не повторялось в течение года наблюдения на фоне приема нескольких противоэпилептических препаратов, без иммуносупрессии.

Ответ на иммуноterapia достоверно не различался среди подгрупп пациентов с разными фенотипами GAD-A3 ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 2). Среди отдельных синдромов наиболее резистентной к терапии (как иммунной, так и симптоматической) была эпилепсия: из 10 пациентов (группы «ЛЭ/Э», «перекрестный синдром») частота приступов снизилась более чем на 50% лишь у 2 (20%). Ввиду непродолжительности наблюдения и отсутствия данных катамнеза у части больных анализ длительности иммунотерапии и стойкости ответа на нее не проводился (известные данные катамнеза представлены в табл. 1). Однако среди пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НЦН в течение нескольких лет, отмечалась тенденция к нарастанию выраженности симптомов после прекращения иммуносупрессии (в особенности при МА и СРЧ), что требовало возврата к постоянной иммунотерапии.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Впервые в России проведено когортное исследование GAD-A3. В рамках работы были проанализированы клинические характеристики и краткосрочные исходы заболевания у 40 пациентов, что позволило сделать несколько важных выводов:

- 1) GAD-A3 наиболее часто встречаются у женщин среднего возраста;
- 2) GAD-A3 у российских пациентов представлены классическими для GAD-аутоиммунитета фенотипами: СРЧ, МА, ЛЭ, Э; самый распространенный из них — СРЧ;



3) «золотым стандартом» диагностики GAD-A3 является обнаружение высоких титров АТ-GAD в крови и ЦСЖ, однако важную роль играет клинико-серологическое сопоставление;

4) для фенотипов GAD-A3 наиболее характерны следующие клинические проявления: GAD-CPЧ — поражение аксиальной мускулатуры и проксимальных мышц ног; GAD-MA — латерализация симптомов атаксии; GAD-ЛЭ/Э — хроническое течение фармакорезистентной височной эпилепсии;

5) более половины пациентов имеют другие аутоиммунные заболевания, но ассоциации с опухолями (паранеопластические случаи) редки;

6) большинство пациентов отвечают на иммунотерапию, однако случаи полного регресса симптомов единичны, что позволяет предполагать хронический характер GAD-A3;

7) в России, несмотря на доступность тестирования АТ-GAD, имеет место значительная задержка в диагностировании GAD-A3 (в среднем — 3,4 года), что, по-видимому, обусловлено низкой информированностью врачей о данном спектре заболеваний.

### Обсуждение основного результата исследования

GAD-A3 считаются редкими, оценочная распространенность GAD-CPЧ составляет 1/1 250 000 человек [10], GAD-ЛЭ — 1,9/100 000 [11]. С АТ-GAD ассоциировано 60–80% случаев CPЧ [10–13], 17% ЛЭ [11], до 21% височных эпилепсий неясной этиологии [14], около 2% спорадических прогрессирующих МА [15]. Низкие титры АТ-GAD в крови обнаруживаются у 80% больных СД 1 типа, у 5% пациентов с другими неврологическими заболеваниями и у 0,4–1,7% здоровых людей [2, 5], что подчеркивает важность интерпретации выявления АТ-GAD в крови в совокупности с клинической картиной, а также необходимость анализа АТ-GAD в ЦСЖ.

Для всех фенотипов GAD-A3 характерно значительное преобладание среди женщин (~4:1). Средний возраст дебюта заболевания составляет 50–60 лет для CPЧ и МА и 25–45 лет для ЛЭ [11, 12, 16]. Демографические характеристики наших пациентов соответствовали этим данным. Наиболее распространенным фенотипом GAD-A3 в нашем исследовании, как и в нескольких других [17, 18], был CPЧ (42,5%). В других когортах преобладали случаи ЛЭ/Э (39–62%) [19–21]. Сопутствующее аутоиммунное заболевание имели 62,5% пациентов нашей выборки, наиболее часто — аутоиммунный тиреоидит, что согласуется с литературными данными: аутоиммунный тиреоидит выявляется у 30–53% пациентов с GAD-A3, СД 1 типа — у 11–50%, витилиго — у 2–18%, ревматологические заболевания — у 6–7% [14, 17, 20, 21]. У 4 пациентов в сопутствующих заболеваниях был гепатит С или В. Известно, что для гепатита С характерно развитие сопутствующих аутоиммунных патологий, в частности, описаны случаи манифестации СД 1 типа с АТ-GAD у больных гепатитом С, в связи с чем предполагается возможность развития GAD-A3 как внепеченочных проявлений гепатита С [22].

Этиология GAD-A3 в большинстве случаев определяется как идиопатическая. Паранеопластические случаи составляют 4–11% [17, 18, 20, 21]. Частота ассоциации с онкологией, а также типы наиболее распространенных опухолей зависят от фенотипа GAD-A3: для GAD-CPЧ — 4–6% (тимомы, рак молочной железы, щитовидной железы, почек, толстой кишки); для GAD-ЛЭ и GAD-MA — соответственно 26 и 9% (немелкоклеточный рак легкого,

нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) [12, 13, 16, 23]. В нашей когорте только 1 (2,5%) случай может быть определен как «вероятный» паранеопластический (согласно критериям F. Graus (2021) [8]): *пациентка #10* с раком щитовидной железы, диагностированным за 1 год до дебюта GAD-CPЧ. В то время как у *пациентки #20* GAD-MA и рак молочной железы, перенесенный 20 лет назад, по-видимому, между собой не связаны. Редкость паранеопластических случаев в нашем исследовании может быть объяснена немногочисленностью выборки, преобладанием среди фенотипов CPЧ (фенотип «промежуточного» риска ассоциации с онкологией [8]), а также не столь продолжительным временем наблюдения и отсутствием в ряде случаев данных катамнеза. В условиях пандемии COVID-19 широкое распространение получили нейрои иммунологические осложнения инфекции SARS-CoV-2. В частности, АТ-GAD были наиболее распространены среди всех антинейрональных антител, выявляемых при COVID-19-ассоциированных заболеваниях [24]. В нашей выборке 3 случая были определены как ассоциированные с COVID-19 (*пациенты #17, #30, #37*). У всех больных отмечался хороший ответ на иммунотерапию, а *пациент #30* был единственным из группы GAD-ЛЭ/Э, который выздоровел полностью (у остальных эпилепсия носила хронический характер).

Синдромальные проявления у наших пациентов были типичными для GAD-A3 [2, 4]. CPЧ наиболее часто был представлен классическим фенотипом с поражением аксиальной мускулатуры и проксимальных мышц ног. МА чаще всего проявлялась статико-локомоторной атаксией, нистагмом и глазодвигательными нарушениями. В ряде случаев МА отмечались пароксизмальные инсультоподобные эпизоды со стволовой симптоматикой, которые, согласно литературе, встречаются у четверти больных GAD-MA [16, 25]. Особенностью GAD-MA нашей выборки была гемиатаксия или выраженная латерализация симптомов атаксии, наблюдаемые более чем у половины пациентов. В большинстве случаев GAD-Э/ЛЭ эпилепсия развивалась подостро или хронически, что отличает GAD-Э от других аутоиммунных эпилепсий, обычно проявляющихся быстрее [26]. Приступы, как правило, соответствовали фокальной височной эпилепсии [11, 27]. У 2 пациентов приступы провоцировались музыкой, о чем сообщалось и в других исследованиях GAD-Э/ЛЭ, что позволяет рекомендовать тестирование АТ-GAD всем пациентам с этой редкой формой эпилепсии [28]. Зачастую эпилепсия носила фармакорезистентный характер и была более тяжелой у пациентов с изолированной GAD-Э/ЛЭ, чем при GAD-Э в рамках перекрестного синдрома, — данная тенденция отмечалась и в других когортах [17, 27]. Ряд синдромов, условно обозначаемых как «вторичные проявления заболевания», — когнитивные нарушения, стволовая дисфункция и симптомы миелопатии — часто сопровождали случаи GAD-A3, но ни у одного из больных не присутствовали изолированно. Важно подчеркнуть, что у пациентов с данными синдромами и положительными АТ-GAD должны быть тщательно исключены альтернативные диагнозы, поскольку изолированно такие проявления не типичны для GAD-A3 [17, 20, 21].

Обнаружение АТ-GAD является ключевым для диагностирования GAD-A3. Как правило, сывороточные титры АТ-GAD при GAD-A3 более чем в 100 раз выше, чем при СД 1 типа или при других неврологических заболеваниях [3, 5]. Однако у пациентов с типичными для GAD-A3 синдромами могут выявляться невысокие



титры AT-GAD, в свою очередь, у больных СД 1 типа может наблюдаться значительное повышение AT-GAD в крови [17, 18]. При этом AT-GAD в ЦСЖ обнаруживаются только у пациентов с GAD-A3 [2, 17], что является весомым аргументом в пользу данного диагноза. Так, в нашей когорте у подавляющего большинства титр AT-GAD в крови составил более 2000 МЕ/мл. В редких случаях отмечалось небольшое повышение AT-GAD в крови, но классическая для GAD-A3 клиническая картина в совокупности с положительными AT-GAD в ЦСЖ служила основанием для постановки диагноза GAD-A3. Согласно литературе, значимых различий в титрах AT-GAD при СРЧ, МА, ЛЭ/Э не отмечается [4, 17], не обнаружено и корреляции между титрами AT-GAD и тяжестью заболевания [19, 29]. Однако титры AT-GAD имеют тенденцию к снижению после иммунотерапии [5, 20, 29].

Клинический анализ ЦСЖ и нейровизуализация играют вспомогательную роль в диагностике GAD-A3. Общий анализ ЦСЖ у большинства пациентов демонстрирует норму или незначительное повышение белка и/или плеоцитоз. При этом интратекальный синтез олигоклонального IgG, по разным данным, обнаруживается у 40–70% [19–21]. В нашей когорте редко наблюдались не только изменения в общем анализе ЦСЖ (3,4%), но и 2-й тип синтеза олигоклонального IgG (10%), что, вероятно, может объясняться преобладанием среди фенотипов СРЧ. В других работах 2-й тип чаще всего выявлялся при GAD-ЛЭ, наиболее редко — при GAD-СРЧ, хотя это различие не достигало статистической значимости [4, 17].

МРТ головного мозга может обнаруживать изменения у пациентов с МА и ЛЭ/Э. Порядка половины случаев GAD-МА имеют МР-признаки атрофии мозжечка (наиболее часто — червя). Подобно другим иммуноопосредованным МА, церебеллярная атрофия нередко отсутствует в начале заболевания, но развивается с течением времени [15, 16, 25]. Примерно у 40% GAD-ЛЭ/Э выявляются двусторонние T2-гиперинтенсивные изменения от медиальных отделов височных долей и гиппокампов, без патологического накопления контрастного вещества [11]. Признаки височной кортикальной атрофии, как правило, отсутствуют в дебюте GAD-ЛЭ/Э, но зачастую присоединяются спустя 6–12 мес [27]. МРТ-данные наших пациентов соответствовали описанным ранее. Однако одно наблюдение МА (*пациентка #19*) было нетипичным, обнаружив воспалительные изменения от височных долей и в левом полушарии мозжечка с неоднородным накоплением контрастного вещества (см. рис. 3). При МРТ в динамике (через 4 мес после инициирования терапии ритуксимабом) патологического накопления контрастного вещества не отмечалось, интенсивность и размер T2-гиперинтенсивных зон несколько уменьшились. В литературе мы не встретили описаний GAD-МА с подобной МРТ-картиной.

Лечение GAD-A3 состоит из трех компонентов: иммунотерапии, симптоматической терапии и лечения сопутствующих аутоиммунных расстройств и/или лежащего в основе злокачественного новообразования. У пациентов с СРЧ симптоматическое лечение часто представляет собой первую линию терапии, поскольку позволяет достичь разрешения или по крайней мере улучшения симптомов в 75–100% случаев [17, 20]. Препаратами выбора являются бензодиазепины (диазепам 5–100 мг/день, клоназепам 1–6 мг/день) и баклофен (10–100 мг/день). В качестве альтернативы возможно использование противосудорожных препаратов (леветирацетам, габапентин, пре-

габалин, вальпроевой кислоты), тизанидина, дантролена и инъекций ботулинического токсина [10, 12]. Тем не менее у большинства больных симптомы со временем прогрессируют и требуют иммунотерапии [13]. В нашей когорте все пациенты с СРЧ получали симптоматическую терапию, и порядка 35% достигли улучшения именно на ней, без иммуносупрессии.

Иммунотерапию получали 80% наших пациентов, из них 80% — постоянную иммуносупрессию. При GAD-A3 используются традиционные для аутоиммунных неврологических расстройств препараты: ВВИГ, пульс-терапия метилпреднизолоном (3–6 г), высокообъемный ПФ (2–5 сеансов) или их комбинация [2, 4]. Ритуксимаб (1000–2000 мг) и циклофосфамид (600–1000 мг/м<sup>2</sup>) применяются в случае резистентности к иммунотерапии первой линии [10, 11, 29]. Большинству больных требуется постоянная иммуносупрессия: ежемесячные курсы ВВИГ или ПФ, длительный прием малых доз глюкокортикостероидов в сочетании или без с цитостатиками (азатиоприном, микофенолата мофетилем или циклофосфамидом) или регулярные инфузии ритуксимаба/циклофосфамида [25, 27, 30]. Единого мнения относительно предпочтительных вариантов и режимов иммуносупрессии при разных фенотипах GAD-A3 нет, поскольку рандомизированные исследования терапии GAD-A3 пока единичны. Так, для GAD-СРЧ в нескольких исследованиях подтверждена эффективность ВВИГ [30, 31]. Данные об эффективности ритуксимаба при СРЧ противоречивы: сообщается об отдельных случаях успешного лечения СРЧ ритуксимабом, однако плацебо-контролируемое исследование не показало его преимущества (при этом нельзя исключить влияние на результат сильного эффекта плацебо) [29]. В нашей когорте ВВИГ получали только 3 пациента с СРЧ, что может быть объяснено дороговизной препарата. Стойкий положительный эффект наблюдался в одном случае — у *пациентки #36* сохранялась минимальная инвалидизация (1–2 балла по MRS) на протяжении четырех лет регулярных введений ВВИГ (1–2 г/кг на курс каждые 1–4 мес). Терапия ритуксимабом проводилась только *пациенту #12*, и улучшение состояния было достигнуто именно в ответ на этот вариант иммуносупрессии, при этом используемые ранее ПФ, глюкокортикостероиды, азатиоприн не были эффективны. Рандомизированных исследований терапии при других фенотипах GAD-A3 в настоящее время нет. Кроме «классических» подходов, сообщается об успешном применении тоцилизумаба при GAD-Э со свёрхрезистентным эпилептическим статусом [32], обсуждаются возможные преимущества хирургического лечения в некоторых случаях GAD-Э [33]. Ввиду немногочисленности исследований и неоднородности ответа на лечение даже внутри одного фенотипа выбор терапевтических опций должен осуществляться индивидуально, с учетом тяжести состояния, сопутствующих заболеваний пациента, ответа на лечение и экономического фактора.

Ответ на лечение в виде, как минимум, стабилизации состояния и замедления прогрессирования симптомов отмечался у 92,1% пациентов, при этом улучшения со снижением инвалидизации («оптимальный» ответ) достигли 65,8%, выздоровел 1 (2,6%) пациент. Эти результаты соответствуют данными зарубежных исследований, согласно которым улучшение наблюдается у 46–95% больных GAD-A3, выздоровление — у 0–1% (до 16,7%) [17–21]. Существенный диапазон результатов связан с разными подходами к оценке «клинического улучшения» и разнородностью когорт (преобладанием тех или иных фено-

типов). Возможным объяснением столь низкой частоты случаев полного регресса симптоматики может быть сочетание как функционального, так и структурного повреждения нейронов [4, 25] — иммунотерапия позволяет восстановить функцию клеток, но гибель клеток необратима. Другим значимым фактором, потенциально снижающим эффективность иммунотерапии, является значительная задержка в диагностировании GAD-A3, которая в нашей когорте составила 40,5 мес, в других исследованиях — от 5,0 до 50,5 мес [17, 21, 30]. Ввиду немногочисленности и гетерогенности выборки пациентов в рамках данной работы не анализировались результаты лечения в зависимости от ранней или поздней постановки диагноза, однако понимание иммуноассоциированной природы GAD-A3 указывает на необходимость стремления к раннему началу патогенетического лечения. Важность раннего начала иммунотерапии иллюстрируют наблюдения комбинированных GAD-A3, ранее не получавших иммуносупрессии, — у пациентов #37 и #38 на фоне иммунотерапии регрессировали проявления «второго», недавно присоединившегося синдрома и не отмечалось улучшения со стороны «первого».

Статистически значимых различий в ответе на иммунотерапию среди фенотипов GAD-A3 в нашей работе, как и в ряде других [20, 21], получено не было. При этом необходимо отметить немногочисленность пациентов с известными данными анамнеза в каждой из подгрупп (СРЧ, МА, ЛЭ/Э, перекрестный синдром), что могло повлиять на результат. В то же время во многих исследованиях GAD-A3 отмечалось, что СРЧ реагирует на иммунотерапию лучше, чем Э и МА [17, 19, 21]. В нашей выборке частота «оптимального» ответа на лечение также была наиболее высокой при СРЧ (75%). В подгруппе GAD-МА улучшения со снижением инвалидизации достигли 70% пациентов — несколько больше, чем в других исследованиях (41–64%) [16, 17, 21, 25]. GAD-ассоциированная эпилепсия — наиболее стойкий к лечению синдром, зачастую приступы устойчивы к противоэpileптическим препаратам, и, несмотря на ограниченную эффективность иммунотерапии, ее применение повышает вероятность достижения контроля над приступами [27]. Среди наших пациентов частота приступов снизилась более чем на 50% лишь у 20%. Схожие результаты наблюдались и в других когортах [11, 20], при долгосрочном наблюдении приступы сохранялись у 80%, когнитивные нарушения — у 69% [27]. В работе N. Hansen et al. анализ исходов симптоматической эпилепсии при ЛЭ показал, что в группе «GAD-ЛЭ» приступы полностью регрессировали только у 18%, а в группе «паранеопластические ЛЭ с другими антителами» — у 55% [34]. Однако в целом паранеопластические GAD-A3 медленнее прогрессируют и лучше отвечают на иммунотерапию, чем паранеопластические синдромы, ассоциированные с «онконевральными» антителами [8, 23].

### Ограничения исследования

У исследования есть ряд следующих ограничений.

1. Особенности выборки, обусловленные спецификой работы федерального центра (ФГБНУ НЦН): обращение пациентов с диагностически сложными и труднокурабельными заболеваниями; преобладание случаев/фенотипов с хроническим течением (СРЧ, МА); редкость случаев с острым монофазным течением (ЛЭ).
2. У части пациентов данные анамнеза отсутствовали или оценивались ретроспективно на основании медицинской документации.

3. Ответ на лечение оценивался в относительно субъективных категориях («субоптимальный», «оптимальный»). Более объективные параметры (MRS, SARA, частота приступов, MoCA) также использовались, но преимущественно для характеристики состояния на момент первичного обращения.
4. Исследование выполнено в рамках одноцентровой когорты, проспективное наблюдение было непродолжительным. Для более полной характеристики клинических особенностей и долгосрочных исходов GAD-A3 в российской популяции необходимы многоцентровые исследования с участием большой группы пациентов.

### Заключение

Необходимо подчеркнуть, что своевременная диагностика GAD-A3 крайне важна, поскольку патогенетическое лечение — иммунотерапия — наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания. В связи с относительной редкостью GAD-A3 и широкой вариабельностью их клинических проявлений отмечается низкая информированность врачей о данном спектре заболеваний, и, несмотря на возрастающую доступность тестирования AT-GAD, зачастую диагноз устанавливается со значительной задержкой.

Таким образом, накопление знаний о клинической гетерогенности GAD-A3, углубление понимания патофизиологических механизмов GAD-аутоиммунитета, поиск прогностических маркеров, а также стандартизация схем иммунотерапии являются важными задачами будущих исследований.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет финансирования по месту работы авторов. Публикация статьи осуществлена за счет сертификата, полученного авторами в качестве награды за победу в конкурсе научных работ в рамках конгресса «Орфанный практикум—2023».

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

**Участие авторов.** Е.О. Чеканова — дизайн исследования, проведение обследования пациентов, составление базы данных пациентов, анализ и интерпретация результатов, написание статьи, подготовка статьи к публикации; Е.П. Нужный — концепция и дизайн исследования, проведение обследования пациентов, составление базы данных пациентов, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Е.Ю. Федотова — проведение обследования пациентов, прочтение и анализ статьи, внесение корректировок и одобрение направления рукописи на публикацию; Е.В. Шалиманова — проведение электроэнцефалографических исследований пациентов, анализ полученных данных, участие в написании статьи, редактирование текста статьи; Е.А. Головнёва — проведение электроэнцефалографических исследований пациентов, анализ полученных данных; М.Н. Захарова — прочтение и анализ статьи, внесение корректировок и одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Solimena M, De Camilli P. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff–Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci.* 1991;14(10):452–457. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90044-u](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90044-u)
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders — insights and challenges. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(7):353–365. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0359-x>
- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990;347(6289):151–156. doi: <https://doi.org/10.1038/347151a0>
- Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3701. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103701>
- Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, et al. Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus. *J Neuroimmunol.* 2018;317:84–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.01.007>
- Краснов М.Ю., Павлов Э.В., Ершова М.В., и др. Спектр неврологических синдромов, ассоциированных с антителами к глутаматдекарбоксилазе // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2015. — Т. 9. — № 4. — С. 37–41. [Krasnov MYu, Pavlov EV, Ershova MV, et al. The range of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(4):37–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/psaic82>
- Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р., и др. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2020. — Т. 12. — № 5. — С. 66–70. [Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Akhmadullina DR, et al. Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):66–70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-66-70>
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>
- Rada A, Bien CG. What is autoimmune encephalitis-associated epilepsy? Proposal of a practical definition. *Epilepsia.* 2023;64(9):2249–2255. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.17699>
- Vlad B, Wang Y, Newsome SD, et al. Stiff Person Spectrum Disorders—An Update and Outlook on Clinical, Pathophysiological and Treatment Perspectives. *Biomedicines.* 2023;11(9):2500. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092500>
- Daif A, Lukas RV, Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;80:331–336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.021>
- McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol.* 2012;69(2):230–238. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.991>
- Wang Y, Hu C, Aljarallah S, et al. Expanding clinical profiles and prognostic markers in stiff person syndrome spectrum disorders. *J Neurol.* 2024;271(4):1861–1872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12123-0>
- Falip M, Carreño M, Miró J, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol.* 2012;19(6):827–833. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03609.x>
- Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):301–309. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314863>
- Aguilar TS, Frago A, Albuquerque CR, et al. Clinical characteristics of patients with cerebellar ataxia associated with anti-GAD antibodies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(3):142–146. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170011>
- Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):645–654. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325275>
- Kuo YC, Lin CH. Clinical spectrum of glutamic acid decarboxylase antibodies in a Taiwanese population. *Eur J Neurol.* 2019;26(11):1384–1390. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14005>
- Madlener M, Strippel C, Thaler FS, et al. Glutamic acid decarboxylase antibody-associated neurological syndromes: Clinical and antibody characteristics and therapy response. *J Neurol Sci.* 2023;445:120540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120540>
- Muñoz-Lopetegi A, de Bruijn MAAM, Boukhri S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3):e696. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000696>
- Bai L, Ren H, Liang M, et al. Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase 65 antibodies: Clinical spectrum and prognosis of a cohort from China. *Front Neurol.* 2022;13:990553. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.990553>
- Shiba T, Morino Y, Tagawa K, et al. Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;30(3):237–241. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01188-9](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01188-9)
- Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):874–881. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0749>
- Saffari P, Aliakbar R, Haritounian A, et al. A Sharp Rise in Autoimmune Encephalitis in the COVID-19 Era: A Case Series. *Cureus.* 2023;15(2):e34658. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.34658>
- Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):1009–1016. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1011>
- Dubey D, Pittcock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia.* 2019;60(2):367–369. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.14649>
- Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol.* 2020;267(7):2083–2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09807-2>
- Jesus-Ribeiro J, Bozorgi A, Alkhalidi M, et al. Autoimmune musicogenic epilepsy associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies and Stiff-person syndrome. *Clin Case Rep.* 2019;8(1):61–64. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2538>
- Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome. *Ann Neurol.* 2017;82(2):271–277. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25002>
- Yi J, Dalakas MC. Long-term Effectiveness of IVIg Maintenance Therapy in 36 Patients with GAD Antibody-Positive Stiff-Person Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(5):e200011. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000011>
- Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med.* 2001;345(26):1870–1876. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011167>

32. Jaafar F, Haddad L, Koleilat N, et al. Super refractory status epilepticus secondary to anti-GAD antibody encephalitis successfully treated with aggressive immunotherapy. *Epilepsy Behav Rep.* 2020;14:100396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100396>
33. Dimova P, Minkin K. Case Report: Multisystem Autoimmune and Overlapping GAD65-Antibody-Associated Neurological Disorders with Beneficial Effect of Epilepsy Surgery and Rituximab Treatment. *Front Neurol.* 2022;12:756668. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.756668>
34. Hansen N, Widman G, Witt JA, et al. Seizure control and cognitive improvement via immunotherapy in late onset epilepsy patients with paraneoplastic versus GAD65 autoantibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2016;65:18–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.016>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чеканова Екатерина Олеговна**, к.м.н. [*Ekaterina O. Chekanova*, MD, PhD]; адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: 80 Volokolamskoye Shosse, 125367, Moscow, Russia]; e-mail: [chekanova@neurology.ru](mailto:chekanova@neurology.ru), SPIN-код: 9319-8156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

**Нужный Евгений Петрович**, к.м.н. [*Evgeniy P. Nuzhnyi*, MD, PhD]; e-mail: [enuzhny@mail.ru](mailto:enuzhny@mail.ru), SPIN-код: 5571-3386, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

**Федотова Екатерина Юрьевна**, д.м.н. [*Ekaterina Yu. Fedotova*, MD, PhD]; e-mail: [ekfed@mail.ru](mailto:ekfed@mail.ru), SPIN-код: 3466-2212, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

**Шалиманова Елена Витальевна**, к.м.н. [*Elena V. Shalimanova*, MD, PhD]; e-mail: [elena.shalim@yandex.ru](mailto:elena.shalim@yandex.ru), SPIN-код: 6687-4334, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1245-0095>

**Головнёва Евгения Алексеевна**, аспирант [*Eugenia A. Golovneva*, MD, PhD Student]; e-mail: [golovnyova@neurology.ru](mailto:golovnyova@neurology.ru), SPIN-код: 5214-1318, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3307-8472>

**Захарова Мария Николаевна**, д.м.н., профессор [*Maria N. Zakharova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [zakharova@neurology.ru](mailto:zakharova@neurology.ru), SPIN-код: 4277-2860, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>



О.Е. Давыдова, Л.А. Личман, П.С. Андреев,  
С.Е. Каторкин, У.А. Станина,  
С.О. Кондратьева, К.А. Каюмов, А.В. Лямин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

## Влияние микробиоты кишечника на развитие колоректального рака

Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во многих странах мира, как у мужчин, так и у женщин, и эти показатели имеют тенденцию к росту. Вероятность развития КРР составляет около 4–5%, а риск его развития связан с индивидуальными особенностями организма, вредными привычками, возрастом, хроническими заболеваниями и образом жизни. Микробиом в целом и микробиота отдельных локусов в частности играют большую роль в поддержании гомеостаза человеческого организма. Существует ряд исследований, изучающих взаимосвязи микробиоты различных биотопов, в том числе кишечника, и КРР. Цель данной обзорной работы — обобщение исследований о роли кишечной микробиоты в развитии КРР. Согласно мнению одних авторов, изменение состава микробиоты является непосредственной причиной развития КРР. В свою очередь, другие исследователи имеют противоположную точку зрения: канцерогенез выступает непосредственной причиной качественных и количественных изменений состава микробиоты кишечника. Несмотря на это, в литературе представлен большой объем данных о возможной роли конкретных микроорганизмов, таких как *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, токсигенных штаммов *Escherichia coli* и других представителей условно-патогенной флоры в развитии онкологического процесса. На сегодняшний день данных как о конкретных микроорганизмах, так и о микробиоте в целом недостаточно для того, чтобы делать четкий вывод об их роли в развитии КРР, поэтому необходимы дальнейшие исследования механизмов, лежащих в основе указанных процессов.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, колоректальный рак, диагностика колоректального рака, язвенный колит

**Для цитирования:** Давыдова О.Е., Личман Л.А., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Станина У.А., Кондратьева С.О., Каюмов К.А., Лямин А.В. Влияние микробиоты кишечника на развитие колоректального рака. Вестник РАМН. 2025;80(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18031>

27

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется более 800 тыс. новых случаев колоректального рака (КРР) с высокой летальностью в первый год жизни после установления диагноза. В научной литературе прогнозируется увеличение этого показателя в течение 10 лет до 1 млн в год [1]. В Российской Федерации рак ободочной и рак прямой

кишки (с учетом ректосигмоидного соединения и ануса) находятся соответственно на 7-м и 8-м местах в структуре онкологической заболеваемости на 2023 г., при этом у мужчин они расположены соответственно на 4-м (7,1%) и 6-м (5,6%) местах, а у женщин — на 3-м (7,0%) и 6-м (4,3%) [2]. Развитие КРР связано со многими факторами: мутациями в некоторых установленных онкогенах и генах — супрессорах опухолей, семейным анамнезом, повышенным потреблением красного мяса и жиров, а также

O.E. Davydova, L.A. Lichman, P.S. Andreev, S.E. Katorkin, U.A. Stanina,  
S.O. Kondratieva, K.A. Kaiumov, A.V. Lyamin

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

## The Impact of Gut Microbiota on Colorectal Cancer Development

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related deaths in many countries worldwide, both in men and women, and these rates tend to increase. The probability of developing CRC is about 4–5%, and the risk of its development is associated with individual characteristics of the body, bad habits, age, chronic diseases, and lifestyle. The microbiome in general, and the microbiota of individual loci in particular, play a major role in maintaining homeostasis in the human body. There are a number of studies examining the relationship between the microbiota of various biotopes, including the intestine, and CRC. The purpose of this review is to summarize studies on the role of intestinal microbiota in the development of colorectal cancer. According to some authors, changes in the composition of the microbiota are a direct cause of CRC development. In turn, other studies suggest the opposite point of view: carcinogenesis is a direct cause of qualitative and quantitative changes in the composition of the intestinal microbiota. Despite this, the literature contains a large amount of data on the possible role of specific microorganisms, such as *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, toxigenic strains of *Escherichia coli* and other representatives of opportunistic flora in the development of the oncological process. At the moment, there is insufficient data on both specific microorganisms and the microbiota in general to make a clear conclusion about their role in the development of CRC, so further studies of the mechanisms underlying these processes are needed.

**Keywords:** intestinal microbiota, colorectal cancer, colorectal cancer diagnostics, ulcerative colitis

**For citation:** Davydova OE, Lichman LA, Andreev PS, Katorkin SE, Stanina UA, Kondratieva SO, Kaiumov KA, Lyamin AV. The Impact of Gut Microbiota on Colorectal Cancer Development. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18031>



пониженным потреблением клетчатки [3]. **Цель данной работы** — обобщение исследований о роли кишечной микробиоты в развитии КРР.

### Кишечная микробиота

Кишечная микробиота представлена просветными и пристеночными микроорганизмами, которые играют важную роль в физиологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), взаимодействуя главным образом между собой, эпителием и клетками иммунной системы. У здорового человека количественно и качественно сбалансированная нормофлора выполняет ряд важных функций в работе кишечника, таких как: пищеварительная (участие в расщеплении пищевых волокон, обмене желчных кислот и синтезе ферментов); иммунная (участие в синтезе интерферонов, иммуноглобулина А, развитие лимфоидного аппарата кишечника); метаболическая (участие в биосинтезе витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, К, аминокислот, короткоцепочечных жирных кислот); дезинтоксикационная (инактивация ксенобиотиков и лекарственных препаратов); регуляторная (регуляция работы иммунной, эндокринной, нервной систем); защитная (предотвращение колонизации кишечника патогенными возбудителями) [4–6]. В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом», который, бесспорно, участвует в поддержании гомеостаза организма человека. В последние десятилетия реализован ряд крупных проектов, направленных на определение характеристик микрофлоры различных биотопов и изучение ее роли в формировании здоровья человека [7].

Формирование микробиома человека, включая кишечную микробиоту, начинается с момента прохождения плода по родовым путям матери. В течение первых трех лет жизни таксономический состав микроорганизмов, заселяющих организм, претерпевает значительные изменения, прежде чем достигнет относительной стабильности, свойственной взрослому человеку. Именно в младенчестве факторы, формирующие микробиоту, оказывают существенное влияние на ее состав в будущем. Большое количество исследований указывают на значительные различия в микробиоте кишечника детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании, а также детей, которые проживали в семьях из развивающихся стран, где молоко матерей содержало недостаточное количество нутриентов для полноценного развития ребенка и формирования микробного разнообразия. После достижения зрелого возраста качественный и количественный состав микробиоты кишечника зависит от пищевого поведения, образа жизни и других факторов [8]. Благодаря развитию молекулярно-генетических методов, главным образом секвенирования, в научной литературе появились большой массив данных о новых, ранее неизвестных микроорганизмах, колонизирующих ЖКТ. Однако в настоящий момент для большинства микроорганизмов не удается четко установить их функциональную роль в нормальной работе кишечника и развитии патологии [9].

В литературе встречаются данные о том, что собственное количество клеток человека в 10 раз меньше общего количества населяющих его микроорганизмов, а геном человека в 150 раз меньше количества генов представителей его микробиома [10]. Кроме того, микроорганизмы, населяющие ЖКТ, распределены по нему неравномерно, и каждый член микробного сообщества занимает свою

функциональную нишу. Количество и разнообразие микробиоты кишечника увеличиваются от проксимальных отделов к дистальным, при этом в толстой кишке находится около 70% всего микробиома человека, основная масса которого, адгезировавшись на эпителии, формирует устойчивые к внешним воздействиям биопленки [4, 11–13].

Под воздействием неблагоприятных факторов возможно изменение состава и функциональной активности кишечной микробиоты, которые проявляются уменьшением видового разнообразия, увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов, метаболическими и иммунными нарушениями. На сегодняшний день считается, что кишечный дисбиоз может развиваться на фоне таких заболеваний ЖКТ, как хронический панкреатит, постхолецистэктомический синдром, дисахаридазная недостаточность, целиакия, болезнь оперированного желудка, дивертикулярная болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени и другие нозологии. Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника может быть следствием органической или функциональной патологии ЖКТ [14–19].

### Кишечная микробиота и колоректальный рак

КРР — одно из первых онкологических заболеваний, для которого была выявлена связь между микробиотой и канцерогенезом [20]. Большинство исследований, посвященных этой теме, подчеркивают изменения в количественном и качественном составе микробиоты, не проясняя ее причинно-следственные связи с онкогенезом в толстой кишке [3].

Некоторые ученые считают, что изменение состава кишечного микробиома может выступать фактором риска развития КРР. Микробиота кишечника обладает стабильностью и способностью к восстановлению после кратковременных изменений в образе жизни, питании и других внешних и внутренних факторах. Однако, если изменения выходят за пределы этой эластичности, происходит стойкое нарушение состава микробиоты и разрушение симбиотических отношений между организмом и микробиотой. Это, в свою очередь, приводит к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, повреждению эпителиальных клеток и дисбалансу в иммунной регуляции. Согласно этой теории, причиной возникновения онкологического процесса является изменение состава микрофлоры толстой кишки, которое приводит к стойким нарушениям и воспалению [21].

Существует несколько механизмов, посредством которых микроорганизмы могут способствовать развитию КРР. Во-первых, нарушение барьерной функции кишечного эпителия, вызванное различными факторами риска, может привести к дисбалансу в иммунной регуляции, а это локально увеличивает микробную нагрузку в месте повреждения. В результате нормальная микрофлора кишечника вызывает избыточный воспалительный ответ, что, в свою очередь, способствует канцерогенезу. Кроме того, воспаление может быть вызвано и онкогенной флорой, которая занимает нишу в кишечнике и способна выделять генотоксические метаболиты, способствующие накоплению мутаций в эпителии кишечника.

Одним из ключевых факторов, способствующих росту и развитию опухолей, выступают нарушения ме-

таболического равновесия между слизистой оболочкой кишечника и микроорганизмами, которые возникают при дисбиотических состояниях. В норме представители кишечной микробиоты, такие как *Lactobacillus* spp., продуцируют вещества с противовоспалительными свойствами. Однако в научной литературе отмечается обратная зависимость между количеством представителей типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и экспрессией IL-17a и CCL20 — хемокинов, которые стимулируют пролиферацию и миграцию раковых клеток. Нарушение метаболического баланса приводит к снижению питания нормальных эпителиальных клеток и развитию воспаления, что, в свою очередь, способствует метастазии, малигнизации и онкогенезу. Кроме того, несбалансированная кишечная микробиота выделяет метаболиты, необходимые для жизнедеятельности опухоли, что обуславливает ее рост и развитие на уже сформировавшейся ткани. Например, разнообразие бактерий типа *Proteobacteria* способствует более эффективному метаболизму арахидоновой и линолевой кислот, уровень которых, как правило, повышен при воспалительных изменениях в кишечнике и КРР [8, 22–25].

Помимо перечисленных факторов, способствующих развитию хронической воспалительной реакции, микробиота также играет важную роль в метаболизме химиотерапевтических препаратов. Она оказывает как прямое, так и не прямое воздействие на токсичность и эффективность таких лекарств. Существует несколько вариантов взаимодействия между микробиотой, организмом хозяина и противоопухолевыми препаратами. С одной стороны, некоторые противоопухолевые средства, такие как циклофосфамид и доксорубин, могут нарушать целостность кишечного барьера. Это открывает путь для проникновения бактерий в лимфоидные органы и системный кровоток, что приводит к развитию мукозита и системных инфекций. С другой стороны, микробиота кишечника способна усиливать токсическое действие противоопухолевой терапии. Например, бактериальные β-глюкуронидазы могут способствовать реактивации SN-38 — активного метаболита иринотекана, что повышает токсичность этого препарата [26].

Однако возникновение КРР нельзя объяснить только наличием патогенных микроорганизмов и дисбалансом в микрофлоре кишечника. Чтобы вызвать онкогенез, необходимы и другие факторы, способствующие развитию опухоли. Согласно теории alpha-bug, в научном сообществе существует представление о так называемых бактериях-лидерах, которые играют ключевую роль в развитии КРР. К числу таких бактерий относятся энтеротоксигенные штаммы *Bacteroides fragilis*. Эти бактерии напрямую воздействуют на эпителиальный слой слизистой оболочки толстой кишки своими экзотоксинами, что приводит к канцерогенезу. Одновременно они вытесняют представителей нормальной микрофлоры, занимая их место. В результате лабораторных исследований у онкобольных обнаруживается дисбаланс в составе микробиоты. Другая теория предполагает, что сам процесс онкогенеза, изменяя микроокружение и нарушая иммунную регуляцию и метаболизм, вторично влияет на состав микробиоты. В результате нормофлора вытесняется условно-патогенными микроорганизмами, которых называют бактериями-пассажирами.

В целом точные механизмы взаимодействия между нормальной и условно-патогенной флорой, здоровыми и раковыми клетками на данный момент не определены и требуют дальнейших исследований [27].

## Диагностика колоректального рака

В мире заболеваемость КРР приближается к 1,4 млн человек в год, а смертность от данной патологии составляет около 700 тыс. человек в год. КРР занимает 3-е место среди всех онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин. Это связано с тем, что большинство опухолей толстой кишки развивается в результате многоступенчатого процесса, включающего ряд гистологических, морфологических, генетических, иммунологических и микробиомных изменений, которые накапливаются с течением времени. Часто КРР развивается медленно и имеет длительный бессимптомный период, пока опухоль не достигнет значительных размеров. Таким образом, выявление патологии на ранней стадии имеет большое значение для дальнейшего прогноза заболевания.

Существует несколько различных скрининговых тестов для обнаружения КРР, каждый из которых имеет преимущества и ограничения. Скрининговые тесты на КРР можно разделить на две группы: исследования биологического материала и визуализирующие методики [28].

Существует ряд методик исследования биоматериала по выявлению специфических для КРР изменений состава микробиоты и выделению определенных видов микроорганизмов. Достоверно установлено, что у пациентов с КРР отмечается снижение микробиологического разнообразия с количественным увеличением представителей *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *E. coli*, *Prevotella* spp. и *Clostridium* spp. *F. nucleatum* выделяется достоверно чаще при злокачественных новообразованиях толстой кишки по сравнению с доброкачественными поражениями [29, 30].

Содержание *F. nucleatum* увеличивается от прямой (2,5%) до слепой (11%) кишки, за счет чего данный бактериальный штамм может в большей степени быть ассоциирован с расположением опухоли. В другом клиническом исследовании *F. nucleatum* был обнаружен в ткани КРР в 76 (13%) из 598 случаев и связан с плотностью CD3+ Т-клеток. Это подтверждает гипотезу о том, что механизмы канцерогенеза включают нарушения в иммунной регуляции. Примечательно, что КРР-ассоциированная микробиота, в том числе *F. nucleatum*, может быть обнаружена в метастазах [31].

В то время как *F. nucleatum* является одним из наиболее распространенных пристеночных бактериальных штаммов слизистой оболочки у пациентов с КРР, а его значение подтверждается как клиническими, так и доклиническими исследованиями, данные по *E. coli* главным образом основаны на доклинических исследованиях. *E. coli* выступает комменсалом в кишечнике, однако некоторые штаммы приобретают способность к стимулированию воспаления слизистой оболочки кишечника. Кроме того, существуют данные об онкогенном потенциале *E. coli*, опосредованном продукцией экзотоксинов, таких как колибактин [12].

*B. fragilis* — облигатно-анаэробная бактерия, которая является условно-патогенным представителем микробиоты кишечника. *B. fragilis* способна образовывать биопленки, колонизируя слизистую ЖКТ, вследствие чего часто вызывает различные воспалительные заболевания кишечника. Кроме того, выделяемый ею токсин Bacteroides fragilis toxin способен приводить к хроническому воспалению, повреждению тканей и, как и колибактин, имеет онкогенный потенциал, способствуя развитию КРР [8].

Из предраковых заболеваний толстой и прямой кишки важное значение имеют воспалительные заболевания кишечника. Хроническое воспаление, обнаруживаемое в этом случае, часто вызывает аномальный рост клеток, известный как дисплазия. Диспластические клетки, не будучи злокачественными, имеют больший в сравнении с нормальным эпителием онкогенный потенциал стать анапластическими и малигнизировать. Например, риск развития рака у пациентов с язвенным колитом увеличивается на 3,7%, а у людей, страдающих болезнью Крона, риск развития КРР на 2,5% выше, чем у здоровых представителей популяции [19, 23, 32, 33].

Все эти данные могут быть использованы в качестве как диагностических, так и прогностических маркеров канцерогенеза при КРР.

### Заключение

Таким образом, результаты многих экспериментальных и клинических работ прямо или косвенно свидетельствуют об участии кишечной микробиоты в этиологии и патогенезе КРР. Однако требуются дополнительные данные, которые бы помогли определить точные механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, установить

этиологическую роль различных онкогенных бактерий в развитии КРР, а также позволили использовать имеющиеся факты в ранней диагностике и лечении онкологических процессов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Участие авторов.** О.Е. Давыдова — анализ литературных данных, написание текста; Л.А. Личман — анализ литературных данных, написание текста; П.С. Андреев — анализ литературных данных, написание текста; С.Е. Каторкин — анализ литературных данных, написание текста; У.А. Станина — анализ литературных данных, написание текста; С.О. Кондратьева — анализ литературных данных, написание текста; К.А. Каюмов — редактирование текста, подготовка рукописи к публикации; А.В. Лямин — редактирование текста, подготовка рукописи к публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Карасев И.А., Строганова А.М., Малихова О.А., и др. Эндоскопические критерии и перспективные биомаркеры зубчатых аденом ободочной кишки (обзор литературы) // *Тазовая хирургия и онкология*. — 2022. — Т. 12. — № 3. — С. 43–50. [Karasev IA, Stroganova AM, Malikhova OA, et al. Endoscopic criteria and promising biomarkers for serrated adenomas of the colon (literature review). *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(3):43–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-43-50>
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed. by Kaprina AD, Starinskogo VV, Shahzadovoj AO. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena; 2024. (In Russ.)]
- Липницкий Е.М., Медкова Ю.С., Ахметгалиева Э.А., и др. Роль микробиоты в развитии колоректального рака // *Клиническая медицина*. — 2021. — Т. 99. — № 5–6. — С. 339–341. [Lipnitsky EM, Medkova YuS, Akhmetgalieva EA, et al. The correlation between intestinal microbiota and colorectal cancer. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(5–6):339–341. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-339-341>
- Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Амиров Н.Б. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека // *Вестник современной клинической медицины*. — 2021. — Т. 14. — № 5. — С. 81–94. [Safina DD, Abdulkhakov SR, Amirov NB. Gut microbiota and its importance for human health. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(5):81–94. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).81-94](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94)
- Косарева П.В., Конев Р.А., Годовалов А.П., и др. Возможная роль особенностей кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком как причина несостоятельности анастомоза // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 120–131. [Kosareva PV, Konev RA, Godovalov AP, et al. Possible role of features of the intestinal microbiome in patients with colorectal cancer as a cause of anastomotic leak. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):120–131. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>
- Огизбаева А.В., Нурбеков А.А., Тургунов Е.М. Колоректальный рак, осложненный острой кишечной непроходимостью // *Астана медициналық журналы*. — 2020. — Т. 104. — № 2. — С. 109–117. [Ogizbayeva AV, Nurbekov AA, Turgunov YeM. Colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction. *Astana medicinalyq zhurnaly*. 2020;104(2):109–117. (In Russ.)]
- Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 5. — С. 116–125. [Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, et al. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):116–125. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125>
- Мартиросян К.А., Лялюкова Е.А., Прихода И.В. Роль микробиоты в развитии колоректального рака // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — Т. 205. — № 9. — С. 209–215. [Martirosyan KA, Lyalyukova EA, Prikhoda IV. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9):209–215. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-209-215>
- Каштанова Д.А., Клименко Н.С., Стражеско И.Д., и др. Анализ микробиоты долгожителей Москвы с использованием высокопроизводительного секвенирования // *Вестник РГМУ (Научный медицинский журнал ГНИМУ имени Н.И. Пирогова)*. — 2020. — № 4. — С. 16–20. [Kashtanova DA, Klimenko NS, Strazhesko ID, et al. Gut microbiota assessment



- in Moscow long-livers using next generation sequencing. *Bulletin of the RSMU (Scientific Medical Journal of the N.I. Pirogov State Research Medical University)*. 2020;4:16–20. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.044>
10. Кайтмазова Н.К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм // *Современные вопросы биомедицины*. — 2022. — Т. 6. — № 3. — С. 72–78. [Kajtmazova NK. Gut microbiota and its impact on the body. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3):72–78. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.51871/2588-0500\\_2022\\_06\\_03\\_8](https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_8)
  11. Батырова З.К., Кумыкова З.Х., Уварова Е.В., и др. Онкобиом репродуктивных органов: современный взгляд на проблему // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2020. — Т. 16. — № 3. — С. 26–33. [Batyrova ZK, Kumyкова ZKh, Uvarova EV, et al. Oncobiome of the reproductive organs: a modern view of the problem. *Reproduktivnoe Zdorov'e Detey i Podrostkov*. 2020;16(3):26–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-26-33>
  12. Карасев И.А., Малихова О.А., Давыдкина Т.С. Роль кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака. Обзор литературных данных // *Злокачественные опухоли*. — 2020. — Т. 10. — № 3s1. — С. 60–62. [Karasev IA, Malihoва OA, Davydkina TS. Rol' kishechnoj mikrobioty v patogeneze kolorektal'nogo raka. *Obzor literaturnyh dannyh. Zlokachestvenny'e Opuholi = Malignant Tumours*. 2020;10(3s1):60–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-60-62>
  13. Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023;12(5):793. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
  14. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., и др. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника // *Доктор.Ру*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 40–45. [Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, et al. Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):40–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45>
  15. Goma E. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–2040. doi: <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
  16. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, et al. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837–3850. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
  17. Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:834485. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
  18. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808–816. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
  19. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. *J Dig Dis*. 2020;21(3):147–159. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12849>
  20. Костин Р.К., Малюгин Д.А., Соленова Л.Г., и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта и канцерогенез в различных органах человека // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2023. — Т. 100. — № 1. — С. 110–125. [Kostin RK, Malyugin DA, Solenova LG, et al. Gut microbiota and carcinogenesis in various human organs. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(1):110–125. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-310>
  21. Thriene K, Michels KB. Human Gut Microbiota Plasticity throughout the Life Course. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1463. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20021463>
  22. Han JX, Tao ZH, Wang JL, et al. Microbiota-derived tryptophan catabolites mediate the chemopreventive effects of statins on colorectal cancer. *Nat Microbiol*. 2023;8(5):919–933. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01363-5>
  23. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(30):4053–4060. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>
  24. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):275–289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>
  25. Feizi H, Rezaee MA, Ghotaslou R, et al. Gut Microbiota and Colorectal Cancer Risk Factors. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023;24(8):1018–1034. doi: <https://doi.org/10.2174/1389201023666221005103340>
  26. Вечерковская М.Ф., Тец Г.В., Тец В.В. Микробиота и онкологические заболевания (обзор литературы) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 27. — № 4. — С. 14–27. [Veчерkovskaya MF, Tetz GV, Tetz VV. Microbiota and cancer (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):14–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-14-27>
  27. Ногтев В.С., Каравай А.В., Патопо Е.О., и др. Роль микробиома кишечника в развитии колоректального рака, возникновении несостоятельности анастомоза в послеоперационном периоде // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2023. — Т. 21. — № 4. — С. 337–341. [Nohtseu VS, Karavai AV, Patsiupa EO, et al. The role of the gut microbiome in the development of colorectal cancer, occurrence of the anastomotic leak in the postoperative period. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(4):337–341. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-337-341>
  28. Киселева Е.В., Нефедьев Ф.С., Захаренко А.А., и др. Современные подходы к ранней диагностике колоректального рака // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. — 2022. — Т. 181. — № 5. — С. 83–88. [Kiseleva EV, Nefedev FS, Zaharenko AA, et al. Modern approaches to early diagnosis of CRC. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(5):83–88. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-5-83-88>
  29. Koliarakis I, Messaritakis I, Nikolouzakis TK, et al. Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4146. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20174146>
  30. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:615056. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056>
  31. Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., и др. *Fusobacterium nucleatum*: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2023. — Т. 25. — № 1. — С. 13–18. [Kaiumov KA, Lyamin AV, Zhestkov AV, et al. *Fusobacterium nucleatum*: from a classic periodontal pathogen to a complete participant of carcinogenesis. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):13–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2023.1.13-18>
  32. Long Y, Tang L, Zhou Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study. *BMC Med*. 2023;21(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02761-6>
  33. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., и др. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // *Поволжский онкологический вестник*. — 2021. — Т. 12. — № 4. — С. 52–59. [Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, et al. Kolorektal'nyy rak: epidemiologiya i faktory riska. *Povolzhskij Onkologicheskij Vestnik*. 2021;12(4):52–59. (In Russ.)]

# КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Каюмов Карим Аскерович** [*Karim A. Kaiumov*]; адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
[address: 89 Chapayevskaya str., 443099, Samara, Russia]; e-mail: k.a.kayumov@samsmu.ru, SPIN-код: 3614-7790,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-7255>

**Давыдова Ольга Евгеньевна**, к.м.н. [*Olga E. Davydova*, MD, PhD]; e-mail: davidolga77@yandex.ru,  
SPIN-код: 4100-9553, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2403-1990>

**Личман Леонид Андреевич**, к.м.н. [*Leonid A. Lichman*, MD, PhD]; e-mail: lichman163@gmail.com,  
SPIN-код: 2380-0840, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4817-3360>

**Андреев Павел Сергеевич**, к.м.н., доцент [*Pavel S. Andreev*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: pashaandreev@yandex.ru, SPIN-код: 4564-3449, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0264-7305>

**Каторкин Сергей Евгеньевич**, д.м.н., профессор [*Sergei E. Katorkin*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: s.e.katorkin@samsmu.ru, SPIN-код: 7259-3894, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>

**Станина Ульяна Алексеевна** [*Ulyana A. Stanina*]; e-mail: ulyana.stanina@yandex.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9484-9628>

**Кондратьева Софья Олеговна** [*Sofia O. Kondratieva*]; e-mail: kondrsl63@yandex.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0556-6288>

**Лямин Артем Викторович**, д.м.н., доцент [*Artem V. Lyamin*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru, SPIN-код: 6607-8990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>



Т.В. Гаврилова<sup>1</sup>, А.Р. Кинкулькина<sup>2, 3</sup>,  
А.С. Авагян<sup>2</sup>, А.В. Поддубиков<sup>2</sup>, М.В. Черешнева<sup>4</sup>,  
М.Н. Шатохин<sup>5</sup>, О.А. Свитич<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,  
Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

# Ассоциация полиморфных маркеров в генах *EDNRB* и *NLRP3* с риском развития различных стадий первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края

33

**Обоснование.** Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) занимает ведущее место среди причин снижения зрения и слепоты. По данным литературы, иммунопатогенез ПОУГ связан с воспалительными процессами, в развитии которых участвуют факторы врожденного иммунитета. В единичных статьях развитие этой патологии связывают с инфламмасомой *NLRP3* и кислородным взрывом. Однако практически нет исследований, где раскрываются вопросы взаимообуславливающего влияния инфламмасы и факторов, участвующих в процессе окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. **Цель исследования** — изучение ассоциации полиморфных маркеров rs5351 гена *EDNRB*, rs7525979 гена *NLRP3* при различных стадиях ПОУГ. **Методы.** Использована периферическая кровь 141 пациента с ПОУГ и 97 пациентов с катарактой. После выделения ДНК проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени. Частоту встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывали при помощи критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми были приняты результаты с  $p \leq 0,05$ . При введении поправки на множественные сравнения для количественной оценки связи между возникновением ПОУГ у пациентов и носительством неблагоприятного полиморфного маркера были рассчитаны отношение шансов и 95%-й доверительный интервал. **Результаты.** Среди пациентов основной группы в зависимости от стадии ПОУГ выделено четыре подгруппы. Относительно группы сравнения аллель T и гетерозиготный генотип полиморфного маркера rs7525979 *NLRP3* были ассоциированы с риском возникновения ПОУГ, усугубляя I и IV стадии заболевания, при этом гомозиготный генотип CC играл протективную роль, особенно в отношении I и IV стадий ПОУГ. Аллель C был ассоциирован с ПОУГ IV стадии и играл протективную роль для пациентов с ПОУГ II стадии. Аллель A rs5351 *EDNRB* играл протективную роль для пациентов с ПОУГ, гомозиготный генотип GG был ассоциирован с риском развития ПОУГ, гетерозиготный генотип играл протективную роль. Гомозиготный генотип AA увеличивал риск развития ПОУГ I стадии, гомозиготный генотип GG увеличивал риск развития ПОУГ IV стадии. **Заключение.** Аллели и генотипы генов *EDNRB* и *NLRP3* могут рассматриваться как факторы, влияющие на вероятность возникновения ПОУГ. В настоящей работе мы изучили два полиморфных маркера в двух генах факторов врожденного иммунитета и выявили, что они ассоциированы с развитием ПОУГ, а некоторые из них также ассоциированы с определенной стадией ПОУГ. Эти данные могут быть использованы с диагностической целью в качестве прогностических маркеров и при разработке иммуномодулирующей терапии для профилактики развития ПОУГ и прогрессивного течения данного заболевания.

**Ключевые слова:** глаукома, инфламмаcома, окислительный стресс, врожденный иммунитет, воспаление

**Для цитирования:** Гаврилова Т.В., Кинкулькина А.Р., Авагян А.С., Поддубиков А.В., Черешнева М.В., Шатохин М.Н., Свитич О.А. Ассоциация полиморфных маркеров в генах *EDNRB* и *NLRP3* с риском развития различных стадий первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края. Вестник РАМН. 2025;80(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17447>

## Обоснование

Глаукома является нейродегенеративным заболеванием и ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире. По данным государственной статистики, в Российской Федерации в 2022 г. зарегистрировано 1 249 617 пациентов с глаукомой. В течение длительного периода глаукома стабильно занимает первое место среди причин инвалидности по зрению [1, 2]. По мнению некоторых ав-

торов, ожидаемая распространенность глаукомы в стране к 2025 г. составит от 1 202,1 тыс. до 1 408,5 тыс. (минимальный и максимальный прогнозы) на 100 тыс. взрослого населения [3–5]. Во всем мире глаукомой страдают более 70 млн человек. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2040 г. распространенность глаукомы в мире увеличится до 111,8 млн [6]. Наиболее распространенный тип глаукомы — первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [7]. У большого числа пациентов с глау-

комой наблюдается повышенное внутриглазное давление (ВГД) — более 21 мм рт. ст., однако у 30–40% пациентов с ПОУГ этот показатель находится в пределах нормы, указывая на то, что существуют другие факторы риска развития данной патологии [8, 9].

Окислительный стресс имеет решающее значение для инициации и нарушения регуляции иммунной активности при глаукоматозной дегенерации. Окислительный процесс и выработка активных форм кислорода регулируют иммунный ответ, стимулируя способность глиальных клеток представлять антиген и увеличивая выработку конечных продуктов расширенного гликирования, которые модулируют клеточную функцию посредством связывания специфических рецепторов [9, 10].

Эндотелин-1 (EDN1) является известным мощным сосудосуживающим веществом, состоящим из 21 аминокислоты, и вырабатывается в эндотелиальных клетках [11–13]. Биологический эффект EDN1 опосредован через два подтипа рецепторов — тип А (EDNRA) и тип В (EDNRB) [12]. EDNRA в основном локализуется в клетках гладкой мускулатуры сосудов, а EDNRB экспрессируется в клетках гладкой мускулатуры сосудов и эндотелиальных клетках. Рецепторы EDN в клетках гладкой мускулатуры сосудов отвечают за сосудосуживающий эффект, тогда как EDNRB в эндотелиальных клетках — за сосудорасширяющий эф-

фект, стимулируя выработку оксида азота (NO) [11, 12]. NO действует как мощное сосудорасширяющее средство и синтезируется в процессе превращения L-аргинина в L-цитруллин NO-синтазами (NOS) [14].

В последние годы появляется все больше работ о том, что NO играет важную роль в регуляции кровообращения микроциркуляторного русла внутренних оболочек глаза и диска зрительного нерва. По данным литературы, у больных с ПОУГ наблюдаются дисрегуляция и нарушение синтеза оксида азота. Некоторые авторы выявили динамику изменения содержания NO в зависимости от стадии заболевания и пола. Отмечено его повышение на начальных стадиях и снижение на поздних. Установлено также повышение при ПОУГ уровня NO в слезе, водянистой влаге и сыворотке крови у женщин по сравнению с мужчинами [15–17].

В ранее проведенных нами исследованиях изучалась ассоциация полиморфизма гена *eNOS* с риском развития ПОУГ. Анализ полученных данных свидетельствует об изменении частоты встречаемости аллелей и генотипов в гене *eNOS* при ПОУГ [18]. Кроме того, эти изменения коррелировали в зависимости от стадии заболевания [19].

В последнее время в литературе все больше появляется данных о взаимосвязи оксидативного стресса с патогенезом воспаления при различных заболеваниях. Так,

T.V. Gavrilova<sup>1</sup>, A.R. Kinkulkina<sup>2, 3</sup>, A.S. Avagyan<sup>2</sup>, A.V. Poddubikov<sup>2</sup>,  
M.V. Chereshneva<sup>4</sup>, M.N. Shatokhin<sup>5</sup>, O.A. Svitich<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Association of Polymorphic Markers in *EDNRB* and *NLRP3* Genes with the Risk of Developing Various Stages of Primary Open-Angle Glaucoma in Residents of the Perm Region

**Background.** Primary open-angle glaucoma (POAG) occupies a leading place among the causes of vision loss and blindness. According to the literature, the immunopathogenesis of POAG is associated with inflammatory processes, the development of which involves factors of innate immunity. In isolated articles, the development of this pathology is associated with *NLRP3* inflammasome and oxygen explosion. However, there are practically no studies that reveal the issues of the mutually conditioning effect of the inflammasome and the factors involved in the process of oxidative stress and endothelial dysfunction. **Aims** — to study the association of polymorphic markers rs5351 of the *EDNRB* gene, rs7525979 of the *NLRP3* gene at various stages of primary open-angle glaucoma. **Methods.** Peripheral blood of 141 patients with POAG and 97 patients with cataract was used. After DNA isolation, a polymerase chain reaction was performed in real time. The frequency of occurrence of alleles and genotypes in the study groups was calculated using the  $\chi^2$  criterion, the Fisher exact criterion and the Mann–Whitney criterion. The results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. To quantify the relationship between the occurrence of POAG in patients and the carrier of an unfavorable polymorphic marker, the odds ratio and 95% confidence interval were calculated. **Results.** The main group and the comparison group were identified. Among the patients of the main group, depending on the stage of POAG, 4 subgroups were identified. Relative to the comparison group, the T allele and the heterozygous genotype of the polymorphic marker rs7525979 *NLRP3* were associated with the risk of POAG, aggravating the I and IV stages of the disease, while the homozygous CC genotype played a protective role, especially with respect to the I and IV stages of POAG. The C allele was associated with stage IV OAG and played a protective role for patients with stage II OAG. Allele A rs5351 *EDNRB* played a protective role for patients with POAG, homozygous genotype GG was associated with the risk of POAG, heterozygous genotype played a protective role. Homozygous genotype AA increased the risk of developing stage I POAG, homozygous genotype GG increased the risk of stage IV POAG. **Conclusions.** alleles and genotypes of the *EDNRB* and *NLRP3* genes can be considered as factors affecting the probability of occurrence of POAG. In this paper, we studied 2 polymorphic markers in 2 genes of innate immunity factors and found that they are associated with the development of POAG, as well as some of them are associated with a certain stage of POAG. These data can be used for diagnostic purposes as prognostic markers and in the development of immunomodulatory therapy for the prevention of POAG development and the progressive course of this disease.

**Keywords:** glaucoma, inflammasoma, oxidative stress, innate immunity, inflammation

**For citation:** Gavrilova TV, Kinkulkina AR, Avagyan AS, Poddubikov AV, Chereshneva MV, Shatokhin MN, Svitich OA. Association of Polymorphic Markers in *EDNRB* and *NLRP3* Genes with the Risk of Developing Various Stages of Primary Open-Angle Glaucoma in Residents of the Perm Region. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2025;80(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17447>

P.R. Nunes et al. (2022) в своем исследовании показали, что активные формы кислорода действуют как промежуточное звено для активации белка NLRP3, способствуя усилению воспалительного каскада и повреждению клеток при преэклампсии [14, 20].

В ряде исследований изучалась роль воспаления при глаукоме. На экспериментальной модели глаукомы выявили значительную индукцию воспалительных факторов в диске зрительного нерва и сетчатке, преимущественно на ранних стадиях заболевания [8, 21]. Хотя точные механизмы, с помощью которых аксоны ганглиозных клеток сетчатки повреждаются и в конечном итоге дегенерируют, неизвестны, все большее количество авторов указывает на решающую роль нейровоспаления. В центральной нервной системе резидентные астроциты и клетки микроглии отвечают за иммунный ответ и опосредуют первичные воспалительные реакции, которые защищают нервную ткань от патогенов и помогают восстанавливаться после травм и стресса. В сетчатке и зрительном нерве три типа резидентных глиальных клеток (астроциты, клетки Мюллера и микроглия) опосредуют воспалительную реакцию. У человека и на экспериментальных моделях глаукомы обнаруживаются активированные астроциты и микроглия в головке зрительного нерва и наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  и нейротоксических медиаторов, таких как оксид азота и активные формы кислорода. Процессы воспаления и окислительного стресса при глаукоме неразделимы, и, вероятно, процессы окислительного стресса увеличивают степень воспаления, и наоборот [21, 22].

Среди воспалительных факторов большое внимание уделяется роли инфламماسом. Инфламماسома — это группа цитозольных мультибелковых комплексов и сенсоров, которые регулируют активацию каспазы-1 и координируют воспаление в ответ на инфекционные микробы и факторы стресса [23]. После своей активации каспаза-1 индуцирует выработку цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-18, способствуя прогрессированию воспалительного процесса. Были идентифицированы различные типы инфламماسом, включая те, которые контролируются подобными рецепторными белками (NLRP1, NLRP2, NLRP3) и участвуют во врожденном иммунитете. В частности, NLRP1 и NLRP3 играют решающую роль в патогенезе глаукомы [24, 25]. В исследовании, проведенном на глаукоматозном глазу человека, сообщается об увеличении уровней инфламماسомы NLRP3, каспазы-1 и каспазы-8. Кроме того, инфламماسомы NLRP3 и NLRP1 присутствуют в моделях острой глаукомы у мышей и крыс [25, 26].

Инфламماسома NLRP3 конститутивно экспрессируется в различных частях глаза, включая пигментный эпителий сетчатки и астроциты диска зрительного нерва, как у человека, так и у мышей, что указывает на важность этого медиатора в иммунной системе глаза [24, 25].

По данным литературы, однонуклеотидный полиморфизм rs7525979 C>T расположена в гене *NLRP3* и представляет собой однонуклеотидную замену С на Т в позиции 247,424,106 в хромосоме 1. Однонуклеотидный полиморфизм rs5351 T>G расположена в генах *EDNRB*, *EDNRB-AS1* и представляет собой однонуклеотидную замену Т на G в позиции 77,901,178 в хромосоме 13. Оба варианта полиморфизма в генах *NLRP3* и *EDNRB* чаще встречаются при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, атеросклерозе, в основе которых лежат

медленно прогрессирующие нейродегенеративные изменения, также характерные для ПОУГ [29, 30].

**Цель исследования** — изучение ассоциации полиморфных маркеров rs5351 гена *EDNRB* и rs7525979 гена *NLRP3* при различных стадиях ПОУГ.

## Методы

### Дизайн исследования

Для исследования ассоциативных связей полиморфных маркеров в генах были изучены данные 238 пациентов в возрасте от 55 до 89 лет, средний возраст —  $70 \pm 8,17$  года. Все пациенты проходили стационарное лечение в Центре микрохирургии глаза Пермской краевой клинической больницы и в офтальмологическом отделении Городской клинической больницы № 2 г. Перми. Всем больным разъяснялась суть проводимого исследования, после чего они подписывали добровольное согласие на участие в нем.

### Критерии соответствия

**Критерии включения пациентов в основную группу исследования** — пациенты с ПОУГ в возрасте от 55 до 89 лет.

**Критерии включения в группу сравнения** — пациенты с катарактой в возрасте от 55 до 89 лет. Отсутствие глаукомы.

**Критерии не включения пациентов в исследование** — отсутствие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

### Условия проведения

Лаборатория молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова», г. Москва; Центр микрохирургии глаза Пермской краевой клинической больницы и офтальмологическое отделение Городской клинической больницы № 2 им. Ф.Х. Граля г. Перми — клинические базы кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

### Продолжительность исследования

Исследование было начато в 2019 г. Забор биоматериала (периферическая кровь) у пациентов осуществлялся с 2019 по 2022 г. включительно. Лабораторные исследования проводились в 2022–2023 гг.

### Описание медицинского вмешательства

После подписания информированного согласия на участие в данном исследовании у всех пациентов проводился забор крови. Биоматериал помещался в криобирки и хранился при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения лабораторных исследований.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Определение ассоциаций полиморфных маркеров rs5351 гена *EDNRB* и rs7525979 гена *NLRP3* при различных стадиях ПОУГ.

### Анализ в подгруппах

В зависимости от стадии ПОУГ в основной группе было сформировано четыре подгруппы, при этом пациентов с двусторонним процессом различных стадий отнесли в группу по худшему глазу с более продвинутой стадией глаукомы: I стадия заболевания была у 31 человека; II стадия — у 33; III стадия — у 50; IV — у 27 [28].

### Методы регистрации исходов

В качестве исследуемого материала использовалась периферическая кровь пациентов.

С помощью программы Vector NTI для полиморфных маркеров *rs 7525979* гена *NLRP3*, *rs 5351* гена рецептора эндотелина типа В (*EDNRB*) были подобраны и в дальнейшем синтезированы (DNA Synthesis, LLC, Russia) нуклеотидные последовательности (5'-):

*rs7525979-F* = CCGATGATGAGCATTCTGAG  
*rs7525979-R* = CCAGTCCAACATCATCTTCC  
*rs7525979-FAM-C* = FAM-  
 ACAC+CGT+GG+TGTTCC-BHQ1  
*rs7525979-VIC-T* = VIC-ACAC+TGT+GG+TGTTCC-BHQ1

*rs5351-F* = CTCATCCCTATAGTTTTACAAGACAG  
*rs5351-R* = TTTCTTTCTCAACATTTACAGG  
*rs5351-FAM-G* = FAM-  
 TGGTG+GCT+GTT+CAGTTT-BHQ1  
*rs5351-VIC-A* = VIC-  
 TGGTG+GCT+ATT+CAGTTT-BHQ1

Выделение ДНК осуществляли с помощью набора «РИБО-сорб» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Полученные фрагменты ДНК амплифицировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР–РПВ) с использованием наборов для определения полиморфных маркеров *rs 7525979* гена *NLRP3*, *rs 5351* гена *EDNRB* фирмы «ДНК-синтез» (Россия) на термоциклере ДТ-96 фирмы «ДНК-технология» (Россия).

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проводилась локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Выписка из протокола № 17-19 внеочередного заседания локального этического комитета от 11 декабря 2019 г. Заключение: «Одобрить исследование в рамках диссертационной работы “Исследование молекулярно-генетических особенностей врожденного иммунного ответа при первичной открытоугольной глаукоме”».

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** На первом этапе исследования пациенты отбирались в две группы (основную и сравнения) методом парного дизайна с равным количеством наблюдений и максимальной сопоставимостью исходных параметров. На втором этапе сравнение результатов основной группы с распределением на подгруппы в зависимости от стадии ПОУГ проводилось без дополнительного определения необходимого объема выборки. Для выполнения поправок на множественные сравнения использован метод Бонферрони.

**Методы статистического анализа данных.** Анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных — статистического пакета для социальных наук SPSS (Statistical Package for the Social Science).

Учет и первичная обработка данных, представление данных в формате таблиц и графиков осуществлялись на базе приложения MS Word и MS Excel из пакета офисных программ MS Office.

Распределение аллелей и генотипов по группам описывалось с помощью процентных долей. Распреде-

ние долей генотипов проверялось с помощью критерия хи-квадрат, критерия Фишера, критерия Манна–Уитни. Результаты описаны с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) для ОШ. При оценке результатов статистически значимыми считали показатели при значениях  $p \leq 0,05$ .

### Объекты (участники) исследования

В проводимом исследовании были выделены основная и контрольная группы. Данные офтальмологического обследования взяты из историй болезни стационарного больного.

Основную группу составил 141 пациент с ПОУГ, среди которых 77 мужчин и 64 женщины в возрасте от 55 до 89 лет (средний возраст —  $71 \pm 7,5$  года). В зависимости от стадии заболевания сформировано четыре подгруппы, при этом пациентов с двусторонним процессом различных стадий относили в группу по худшему глазу с более продвинутой стадией ПОУГ: 1-я подгруппа — пациенты с I стадией заболевания — 31 человек (12 мужчин, 19 женщин, средний возраст —  $71 \pm 5,7$  года); 2-я — со II стадией — 33 человека (14 мужчин, 19 женщин, средний возраст —  $72 \pm 7,2$  года); 3-я — с III стадией — 50 человек (29 мужчин, 21 женщина, средний возраст —  $70 \pm 8,2$  года); 4-я — с IV стадией — 27 человек (22 мужчины, 5 женщин, средний возраст —  $70 \pm 8,2$  года).

Группу сравнения составили 97 человек, у которых была возрастная катаракта различной степени зрелости и отсутствовали признаки глаукомы, — 44 мужчины и 52 женщины в возрасте от 55 до 89 лет (средний возраст —  $69 \pm 9,3$  года).

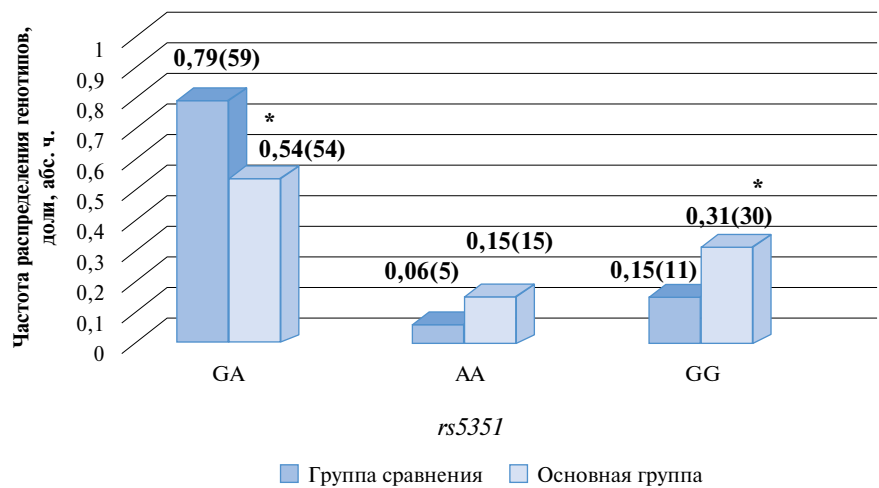
### Основные результаты исследования

При изучении полиморфного маркера *rs5351* гена *EDNRB* было выявлено, что аллель А ( $p < 0,05$ ; ОШ = 0,494; ДИ = 0,290–0,843) значительно чаще встречается в группе сравнения и играет протективную роль. Гомозиготный генотип GG увеличивает риск развития ПОУГ в 2 раза ( $p < 0,05$ ; ОШ = 2,113; ДИ = 1,002–4,456) относительно группы сравнения. Гетерозиготный генотип, наоборот, чаще встречался в группе сравнения и играл протективную роль ( $p < 0,01$ ; ОШ = 0,4; ДИ = 0,235–0,680). Данные представлены на рис. 1.

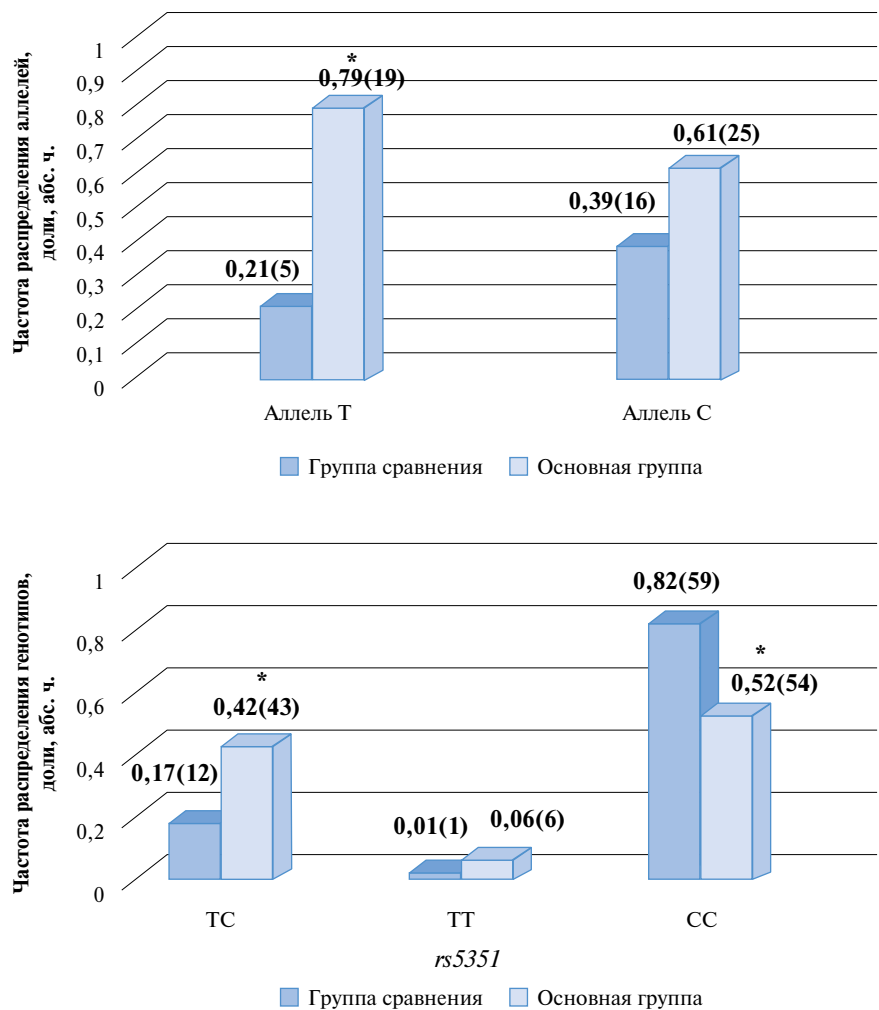
При изучении полиморфного маркера *rs5351* гена *EDNRB* в зависимости от стадии ПОУГ было выявлено, что гомозиготный генотип AA увеличивает риск возникновения I стадии в 3 раза ( $p < 0,05$ ; ОШ = 0,4; ДИ = 0,235–0,680) относительно группы сравнения. Гомозиготный генотип GG увеличивает ПОУГ IV стадии в 7 раз ( $p < 0,01$ ; ОШ = 7,339; ДИ = 3,117–17,277) относительно группы сравнения.

При изучении полиморфного маркера *rs7525979* гена *NLRP3* было выявлено, что аллель Т значительно чаще встречается в группе пациентов с ПОУГ относительно группы сравнения ( $p = 0,001$ ; ОШ = 3,16; ДИ = 1,62–6,13) и увеличивает риск развития патологии в 3,16 раза (рис. 2, А). Также были выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов: гетерозигота ТС была ассоциирована с развитием ПОУГ и увеличивала риск развития патологии в 2,88 раза относительно группы сравнения (частота — 0,17 и 0,42;  $p < 0,01$ ; ОШ = 2,835; ДИ = 1,429–5,627). Гомозиготный генотип СС (частота — 0,82 и 0,52;  $p = 0,01$ ; ОШ = 0,41; ДИ = 0,246–0,708), наоборот, значительно чаще встречался в группе сравнения, играя протективную роль в развитии патологии (рис. 2, Б).





**Рис. 1.** Распределение частот генотипов полиморфного маркера *rs5351* в гене *EDNRB* в исследуемых группах  
*Примечание.* По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — частота генотипов в долях; в скобках даны абсолютные значения; \* —  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 2.** Распределение частот аллелей (А) и частот генотипов (Б) полиморфного маркера *rs7525979* в гене *NLRP3* в исследуемых группах  
*Примечание.* По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — соответственно частота аллелей и частота генотипов в долях; в скобках даны абсолютные значения; \* —  $p \leq 0,05$ .



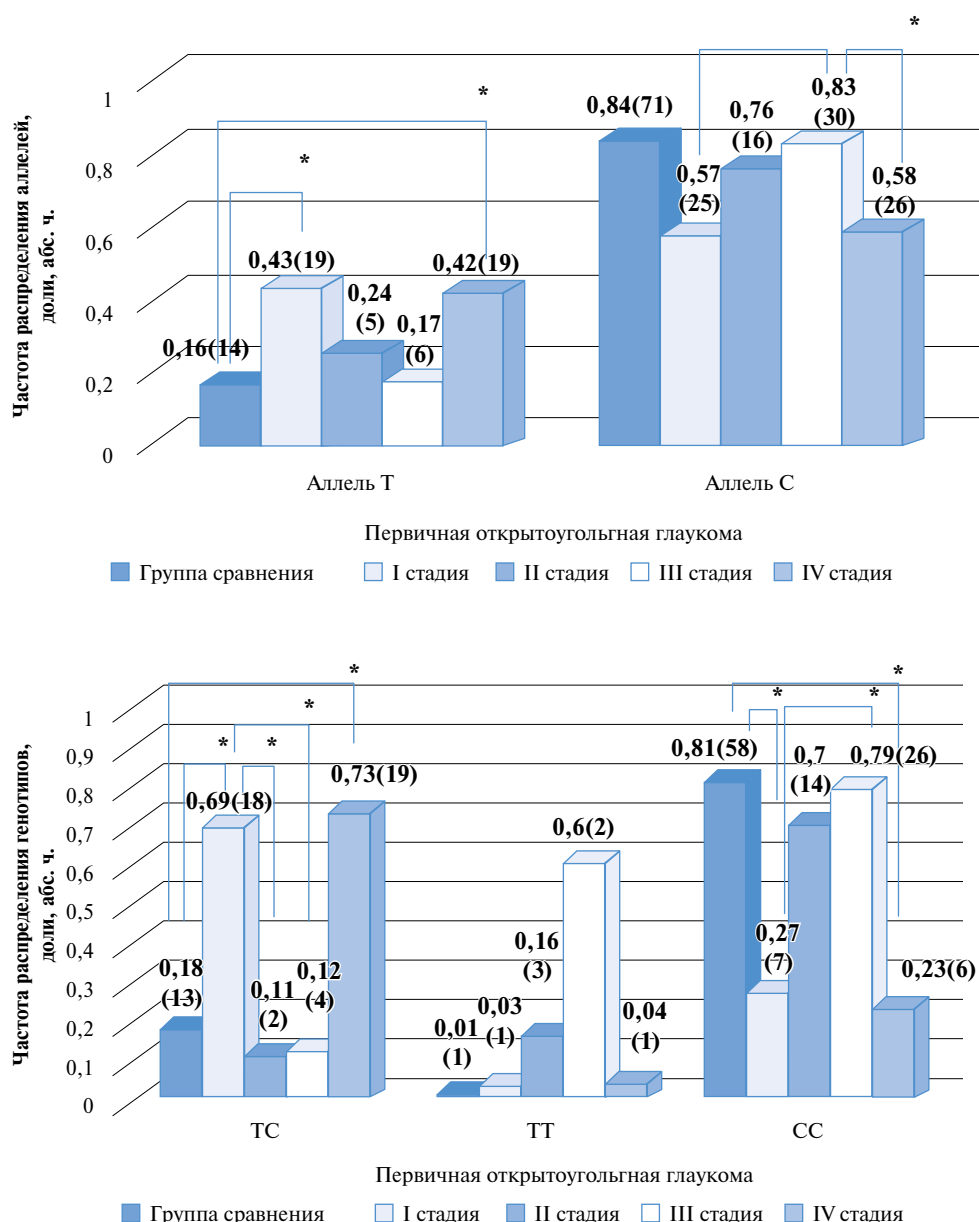
При изучении полиморфного маркера *rs7525979* гена *NLRP3* в зависимости от стадии ПОУГ было выявлено, что аллель Т увеличивает риск развития I стадии глаукомы в 14,5 раза (частота — соответственно 0,16 и 0,43;  $p < 0,01$ ; ОШ = 14,58; ДИ = 8,447–25,177) и IV стадии — в 9,014 раза (частота — 0,16 и 0,42;  $p < 0,01$ ; ОШ = 0,014; ДИ = 3,701–21,958) относительно группы сравнения (рис. 3, А).

Гетерозиготный генотип увеличивает риск развития ПОУГ I стадии в 13,5 раза ( $p < 0,01$ ; ОШ = 13,538; ДИ = 8,024–22,844), а IV стадии — в 11,0 раза ( $p < 0,01$ ; ОШ = 11,169; ДИ = 4,545–27,445) относительно группы сравнения (рис. 3, Б). Гомозигота СС ( $p < 0,01$ ; ОШ = 0,16; ДИ = 0,065–0,397), наоборот, значительно чаще встречалась в группе сравнения, играя протективную роль в развитии ПОУГ I и IV стадий (соответственно  $p < 0,01$ ; ОШ = 0,16; ДИ = 0,065–0,397 и  $p = 0,024$ ;

ОШ = 0,353; ДИ = 0,143–0,871). Кроме того, выявлено, что аллель С увеличивает риск развития ПОУГ IV стадии в 12,0 раза ( $p < 0,01$ ; ОШ = 12,634; ДИ = 1,679–95,038) относительно группы сравнения, а для группы пациентов II стадии ( $p < 0,01$ ; ОШ = 0,328; ДИ = 0,155–0,695) играет протективную роль.

В ходе исследования выявлено, что аллель С значительно чаще встречается при глаукоме III стадии ( $p < 0,01$ ; ОШ = 3,8; ДИ = 1,31–10,97) по сравнению с группой пациентов с I стадией. При сравнении групп пациентов с III и IV стадиями выявлено, что аллель С значительно чаще встречался у пациентов с III стадией и играл протективную роль для пациентов с IV стадией заболевания ( $p < 0,01$ ; ОШ = 0,27; ДИ = 0,09–0,78).

При сравнении групп пациентов с ПОУГ II и III стадий относительно I стадии заболевания выявлено,



**Рис. 3.** Распределение частот аллелей (А) и частот генотипов (Б) полиморфного маркера *rs7525979* в гене *NLRP3* в исследуемых группах. *Примечание.* По оси абсцисс представлены исследуемые группы, по оси ординат — соответственно частота аллелей и частота генотипов в долях; в скобках даны абсолютные значения; \* —  $p \leq 0,05$ .

что гомозиготный генотип СС значительно чаще встречался в группе пациентов с III стадией (частота — 0,21 и 0,79;  $p < 0,01$ ; ОШ = 3,71; ДИ = 1,355–10,181), гетерозиготный генотип значительно реже встречался в группе пациентов с ПОУГ II и III стадий (соответственно частота — 0,69 и 0,11;  $p < 0,01$ ; ОШ = 0,047; ДИ = 0,009–0,230 и частота — 0,69 и 0,12;  $p < 0,01$ ; ОШ = 0,063; ДИ = 0,018–0,218). При сравнении групп пациентов с IV стадией относительно II стадии выявлено, что гетерозиготный генотип значительно чаще встречался в группе пациентов с терминальной IV стадией (частота — 0,09 и 0,91;  $p < 0,01$ ; ОШ = 42,071; ДИ = 7,904–10,181). Данные представлены на рис. 3, Б.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

При исследовании полиморфного маркера *rs7525979* гена *NLRP3* выявлено, что гетерозиготный генотип ТС ассоциирован с возникновением ПОУГ, гомозиготный генотип СС играл протективную роль. При этом по полиморфному маркеру *rs5351* гена *EDNRB* выявлено, что гомозиготный генотип GG ассоциирован с возникновением ПОУГ, а аллель А и гетерозиготный генотип GA, наоборот, играли протективную роль.

Кроме того, при сравнении подгрупп среди пациентов с ПОУГ были выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов. Установлено, что у пациентов с ПОУГ чаще встречались аллель С при III и IV стадиях, гомозиготный аллель СС — при III стадии, гетерозиготный генотип ТС — при IV стадии заболевания. По полиморфному маркеру *rs5351* гена *EDNRB*: гомозиготный генотип AA чаще встречался у пациентов с ПОУГ I стадии, а гомозиготный генотип GG — с IV стадией заболевания.

### Обсуждение основного результата исследования

В последнее время все больше появляется данных о том, что нейровоспаление играет ключевую роль при глаукоме [22].

В данной работе мы обращаем внимание на то, что процессы окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и патогенетические механизмы воспаления, обусловленного факторами врожденного иммунитета, неразрывно связаны друг с другом, образуя порочный круг. Это особенно важно с учетом малого количества работ по исследованию взаимного влияния активации инфламмасомного комплекса, факторов окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Продукты, образующиеся в результате эндотелиальной дисфункции, могут действовать как медиаторы воспаления, активируя факторы врожденного иммунного ответа, в том числе инфламмасомного комплекса, как, например, *NLRP3*.

Инфламмасома *NLRP3* конститутивно экспрессируется в различных частях глаза, включая пигментный эпителий сетчатки и астроциты диска зрительного нерва как у человека, так и у мышей, что указывает на важность этого медиатора в защитной системе глаза. Экспрессия *NLRP3* не ограничивается сетчаткой и диском зрительного нерва и обнаруживается по всему глазу в конъюнктиве, трабекулярной сети, пигментном эпителии сетчатки и эпителиальных клетках роговицы при патологических состояниях [22]. S. Coyle et al. (2021)

в своем исследовании показали, что инфламмасома *NLRP3* повышены при глаукоме по сравнению с пациентами без глаукомы [27].

В нашей работе мы изучили два полиморфных маркера, один из них связан с процессами окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, другой — с воспалительными механизмами. В каждом случае выявлена связь с наличием глаукомного процесса, а также с переходом к более продвинутой стадии заболевания.

### Ограничения исследования

Ограничений в исследовании не было выявлено.

## Заключение

В литературе обсуждаются данные, связанные с ролью факторов окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Отдельно появляются сведения о роли воспаления при глаукоме, в том числе рецепторного белка *NLRP3*. Однако недостаточно данных о взаимном влиянии этих процессов. В проведенном исследовании при изучении двух полиморфных маркеров в двух генах врожденного иммунного ответа нами установлено, что они связаны с развитием ПОУГ, а некоторые из них характерны для той или иной стадии заболевания. Полученные данные могут быть использованы при разработке прогностической панели маркеров в генах эффекторных молекул врожденного иммунитета, которые ассоциированы с развитием или отсутствием риска развития ПОУГ.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке проекта Российской Федерации в лице Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021.

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

**Участие авторов.** Т.В. Гаврилова — анализ полученных данных, написание статьи, одобрение направления рукописи на публикацию; А.Р. Кинкулькина — дизайн и выполнение исследований, анализ полученных данных, написание статьи; А.С. Авагян — выполнение иммунологических исследований; А.В. Поддубиков — выполнение исследований, анализ полученных данных; М.В. Черешнева — финальное рецензирование рукописи, одобрение направления рукописи на публикацию; М.Н. Шатохин — одобрение направления рукописи на публикацию; О.А. Свитич — дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи, одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

**Выражение признательности.** Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова за предоставление научного оборудования для проведения настоящего исследования.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А., и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2022. — Т. 22. — № 1. — С. 3–10. [Movsisyan AB, Kuroedov AV, Arkharov MA, et al. Epidemiological analysis of the incidence and prevalence of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Clinical Ophthalmology*. 2022;22(1):3–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>
2. Репринцев А.В., Рыжаева В.Н. Сравнительный анализ распространенности глаукомы в ряде регионов России // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. — 2019. — Т. 6. — С. 189–192. [Reprintsev AV, Ryzhaeva VN. Comparative analysis of the prevalence of glaucoma in a number of regions of Russia. *Actual Problems of Humanities and Natural Sciences*. 2019;6:189–192. (In Russ.)]
3. Дымочка М.А., Веригина Н.Б., Турченкова Д.А., и др. Первичная инвалидность взрослого населения Российской Федерации за период 2019–2021 гг. (информационно-аналитический материал) // *Медико-социальные проблемы инвалидности*. — 2022. — № 2. — С. 8–19. [Dymochka MA, Verigina NB, Turchenkova DA, et al. Primary disability of the adult population of the Russian Federation for the period 2019–2021 (information and analytical material). *Medical and Social Problems of Disability*. 2022;2:8–19. (In Russ.)]
4. Диордийчук С.В., Куроедов А.В., Фомин Н.Е., и др. Своевременная диагностика и влияние приверженности лечению на прогноз и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2021. — Т. 21. — № 1. — С. 34–39. [Diordiychuk SV, Kuroedov AV, Fomin NE, et al. Timely diagnosis and the effect of adherence to treatment on the prognosis and progression of glaucoma optic neuropathy. *Breast cancer. Clinical Ophthalmology*. 2021;21(1):34–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-34-39>
5. Малишевская Т.Н., Косакян С.М., Егоров Д.Б. и др. Региональный регистр пациентов с глаукомой. Методологические аспекты построения, возможности использования в клинической практике // *Российский офтальмологический журнал*. — 2020. — Т. 13. — № 4. — С. 7–35. [Malishevskaya TN, Kosakian SM, Egorov DB, et al. A regional registry of patients with glaucoma. Methodological aspects of construction, possibilities of use in clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(4):7–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-supplement-7-35>
6. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2014.05.013>
7. Загидуллина А.Ш. О фенотипах первичной глаукомы // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2015. — Т. 10. — № 2. — С. 162–165. [Zagidullina ASH. Phenotypes of primary glaucoma. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015;10(2):162–165. (In Russ.)]
8. Shestopalov VI, Spurlock M, Gramlich OW, et al. Immune Responses in the Glaucomatous Retina: Regulation and Dynamics. *Cells*. 2021;10(8):1973. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081973>
9. Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res*. 2021;83:100922. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100922>
10. Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2011;93(2):178–186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.07.009>
11. Marola OJ, Howell GR, Libby RT. Vascular derived endothelin receptor A controls endothelin-induced retinal ganglion cell death. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):207. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00985-8>
12. Hayashi KG, Hosoe M, Takahashi T. Placental expression and localization of endothelin-1 system and nitric oxide synthases during bovine pregnancy. *Anim Reprod Sci*. 2012;134(3–4):150–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2012.08.003>
13. Zhang L, Sui R. Effect of SNP polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB gene on ischemic stroke. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(1):233–239. doi: <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9887-6>
14. Nunes PR, Mattioli SV, Sandrim VC. NLRP3 Activation and Its Relationship to Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress: Implications for Preeclampsia and Pharmacological Interventions. *Cells*. 2021;10(11):2828. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10112828>
15. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NO и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 24. — № 9. — С. 102–109. [Gumanova NG. Nitric oxide, its circulating NO metabolites and their role in the functioning of the human body and the prognosis of the risk of cardiovascular death (part I). *Preventive Medicine*. 2021;24(9):102–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202124091102>
16. Тикунова Е.В. Молекулярные основы этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. — 2013. — № 11 (154). — С. 161–165. [Tikunova EV. Molecular bases of etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Scientific Vedomosti Series Medicine. Pharmacy*. 2013;11(154):161–165. (In Russ.)]
17. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Вестник офтальмологии*. — 2010. — Т. 126. — № 3. — С. 25–29. [Erichiev VP, Gankovskaya LV, Kovalchuk LV, et al. Changes in some immunological parameters of lacrimal fluid with excessive scarring after anti-glaucomatous operations in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2010;126(3):25–29. (In Russ.)]
18. Гаврилова Т.В., Кинкулькина А.Р., Авагян А.С., и др. Ассоциация полиморфных маркеров в гене *eNOS* с риском развития первичной открытоугольной глаукомы у жителей Пермского края // *Российский иммунологический журнал*. — 2022. — Т. 25. — № 1. — С. 83–92. [Gavrilova TV, Kinkulkina AR, Avagyan AS, et al. Association of polymorphic markers in the *eNOS* gene with the risk of primary open-angle glaucoma in residents of the Perm region. *Russian Immunological Journal*. 2022;25(1):83–92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1081-ABP>
19. Гаврилова Т.В., Кинкулькина А.Р., Авагян А.С., и др. Исследование ассоциации аллелей и генотипов полиморфного маркера *T786C* гена *eNOS* при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы // *Российский офтальмологический журнал*. — 2024. — Т. 17. — № 1. — С. 28–31. [Gavrilova TV, Kinkulkina AR, Avakian AS, et al. Investigation of the association of alleles and genotypes of the polymorphic marker *T786C* of the *eNOS* gene at various stages of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024;17(1):28–31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-28-31>
20. Bueno-Pereira TO, Bertozzi-Matheus M, Zampieri GM, et al. Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(11):2111. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11112111>
21. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>

22. Adornetto A, Russo R, Parisi V. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy. *Neural Regen Res.* 2019;14(3):391–394. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245465>
23. Xu J, Núñez G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation. *Trends Biochem Sci.* 2023;48(4):331–344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.10.002>
24. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Glaucoma. *Biomolecules.* 2021;11(8):1239. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11081239>
25. Chen H, Deng Y, Gan X, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00372-w>
26. Yerramothu P, Vijay AK, Willcox MP. Inflammasomes, the eye and anti-inflammasome therapy. *Eye (Lond).* 2018;32(3):491–505. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2017.241>
27. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Glaucoma. *Biomolecules.* 2021;11(8):1239. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11081239>
28. Глаукома первичная открытоугольная: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. — М., 2024. — 98 с. [*Glaukoma pervichnaya otkrytougol'naya: klinicheskie rekomendacii / Ministerstvo zdravooohraneniya RF.* Moscow; 2024. 98 s. (In Russ.)]
29. Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(11):883–892. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002234>
30. von Herrmann KM, Salas LA, Martinez EM, et al. NLRP3 expression in mesencephalic neurons and characterization of a rare NLRP3 polymorphism associated with decreased risk of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4:24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0061-5>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кинкулькина Алия Рязидовна** [Aliya R. Kinkulkina]; адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5А, стр. 1 [address: 5A bldg 1 Maly Kazenny lane, 105064, Moscow, Russia]; e-mail: [princes111@yandex.ru](mailto:princes111@yandex.ru), SPIN-код: 6331-4685, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4473-0577>

**Гаврилова Татьяна Валерьевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Tatyana V. Gavrilova, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [gavrilova.tv@mail.ru](mailto:gavrilova.tv@mail.ru), SPIN-код: 5947-8762, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-9322>

**Авагян Асмик Самсоновна** [Asmik S. Avagyan]; e-mail: [avagyan.asmik@list.ru](mailto:avagyan.asmik@list.ru)

**Поддубиков Александр Владимирович**, к.м.н. [Alexander V. Poddubikov, MD, PhD]; e-mail: [poddubicov@yandex.ru](mailto:poddubicov@yandex.ru), SPIN-код: 9658-1553, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>

**Черешнева Маргарита Владимировна**, д.м.н., профессор [Margarita V. Cheresheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: [mchereshneva@mail.ru](mailto:mchereshneva@mail.ru), SPIN-код: 9571-3646

**Шатохин Максим Николаевич**, д.м.н., профессор [Maxim N. Shatokhin, MD, PhD, Professor]; e-mail: [sh.77@mail.ru](mailto:sh.77@mail.ru), SPIN-код: 7344-9309, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4568-0594>

**Свитиц Оксана Анатольевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Oksana A. Svitich, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [svitichoa@yandex.ru](mailto:svitichoa@yandex.ru), SPIN-код: 8802-5569, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

С.С. Маркин<sup>1</sup>, В.В. Кухарчук<sup>2</sup>, А.В. Лисица<sup>1</sup>,  
Е.А. Пономаренко<sup>1</sup>, Ю.А. Ромашова<sup>1</sup>, Т.О. Плешакова<sup>1</sup>,  
О.М. Ипатова<sup>1</sup>, Е.Г. Тихонова<sup>1</sup>, М.К. Гусева<sup>1</sup>,  
В.А. Куценко<sup>4</sup>, С.В. Иванов<sup>1</sup>, Е.Б. Яровая<sup>3</sup>,  
М.Ю. Зубарева<sup>2</sup>, В.В. Береговых<sup>1</sup>, А.И. Арчаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,  
Москва, Российская Федерация

# Экспериментальное и клиническое обоснование применения препарата водорастворимых фосфолипидов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией

42

*В статье рассматривается роль фосфолипидов как ключевых компонентов липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), участвующих в обратном транспорте холестерина из клеток с его последующим выведением из организма. Представлены результаты исследования влияния фосфолипидирования на эффективность акцепции холестерина ЛПВП из макрофагов, а также оценки гиполлипидемического и антиатерогенного действия фосфолипидов на модели алиментарного атеросклероза у кроликов на функциональном и морфологическом уровнях. Рассмотрены результаты клинического исследования I фазы, по данным которого установлена безопасность перорального приема инновационного препарата водорастворимых фосфолипидов у здоровых добровольцев. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II–III фазы у пациентов с комбинированной гиперлипидемией показана его эффективность в отношении достижения целевого уровня ХС не ЛПВП и триглицеридов и безопасность при длительном пероральном приеме.*

**Ключевые слова:** водорастворимый фосфатидилхолин, обратный транспорт холестерина, комбинированная гиперлипидемия

**Для цитирования:** Маркин С.С., Кухарчук В.В., Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Ромашова Ю.А., Плешакова Т.О., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Гусева М.К., Куценко В.А., Иванов С.В., Яровая Е.Б., Зубарева М.Ю., Береговых В.В., Арчаков А.И. Экспериментальное и клиническое обоснование применения препарата водорастворимых фосфолипидов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией. *Вестник РАМН*. 2025;80(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18026>

## Введение

Повышенный уровень атерогенных липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности и сниженный уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) крови являются одними из основных факторов риска развития атеросклероза сосудов и обусловленных ими сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на широкий выбор гиполлипидемических лекарственных препаратов, проблема лечения атеросклероза до сих пор не решена, а болезни системы кровообращения остаются главной причиной смертности населения в мире.

Высокий уровень ЛПВП способен предотвращать развитие атеросклероза и снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Защитное действие ЛПВП обеспечивается их участием в целом ряде биологических процессов, среди которых особое значение имеет обратный транспорт холестерина — выведение холестерина (ХС) из клеток и доставка его в печень для окисления в желчные кислоты с последующим выведением их из организма. ЛПВП также обладают антиоксидантным [2], противовоспалительным [3] и вазодилатирующим дей-

ствием [4]. Напротив, низкий уровень ЛПВП ассоциирован с высокой смертностью от инфаркта миокарда.

В наибольшей степени ХС-акцепторные (т.е. антиатерогенные) свойства ЛПВП обусловлены фосфолипидами. Предполагается, что это антиатерогенное действие опосредовано фосфотидилхолином (лецитином), так как это «единственный агент, который, как показано, способствует регрессу экспериментального атеросклероза» [5].

Являясь компонентами ЛПВП, фосфолипиды вовлечены практически во все этапы обратного транспорта холестерина. Фосфолипиды являются микросредой, в которую встраивается мембранный ХС, в дальнейшем подвергающийся этерификации. Ряд авторов проводили липидомный анализ ЛПВП в связи с нарушением их ХС-акцепторного потенциала. У больных со сниженной способностью ЛПВП к выведению клеточного ХС в составе ЛПВП наблюдали снижение уровня фосфолипидов и повышение уровня триглицеридов. У пациентов с ишемической болезнью сердца эти изменения возрастали по мере прогрессирования болезни [6]. Показано также возрастание в ЛПВП относительного уровня ХС, снижение уровня ненасыщенных — особенно  $\omega$ -3 — жирных кислот [7] и повышение уровня насыщенных жирных кислот [8].



Значимость фосфолипидов в обеспечении ХС-акцепторной активности ЛПВП подчеркивается многими авторами [9–12]. Именно присутствие фосфолипидов в виде поверхностного монослоя обеспечивает способность ЛПВП солюбилизовать и транспортировать свободный ХС, извлеченный из мембран клеток [9, 10]. Анализ связи ХС-акцептирующих свойств сыворотки у пациентов двух групп — с нормальным и высоким уровнем ЛПВП — с рядом липидных параметров показал, что, несмотря на больший выход ХС из мембран в группе с высоким ЛПВП, единственным параметром, коррелирующим с ХС-акцептирующими свойствами, оказался уровень фосфолипидов в ЛПВП. Таким образом, был сделан вывод о том, что концентрация фосфолипидов в ЛПВП может быть использована как предиктор способности сыворотки акцептировать клеточный ХС [9]. Тот же вывод в отношении информативности этого показателя сделан на основании экспериментов по выведению меченого ХС из мышинных макрофагов J774 в Апо В-обедненную плазму [11].

Помимо общего количества фосфолипидов в ЛПВП, их антиатерогенные свойства, особенно способность акцептировать клеточный ХС, сопряжены также и с изменением молекулярного состава ЛПВП. У больных ишемической болезнью сердца отмечено снижение в ЛПВП уровней фосфатидилхолина и сфингомиелина [6]. Данные изменения возрастали по мере прогрессирования атеросклероза. Добавление к сыворотке крови фосфатидилхолина или сфингомиелина в виде дисперсий повышало выход ХС из клеток, при этом наблюдалось обогащение этими фосфолипидами фракции ЛПВП [13].

Таким образом, установлено, что обогащение ЛПВП фосфолипидами — фосфолипидирование — приводит к повышению способности частиц ЛПВП извлекать меченый ХС из предварительно нагруженных им клеток [14, 15]. На основании масс-спектрометрических метаболомных исследований установлено, что фосфолипиды обогащают ЛПВП и усиливают их способность к акцепции ХС

из клеточных мембран [16]. Установление роли фосфолипидов в регуляции уровня ХС закономерно привело к появлению лекарственной терапии фосфолипидными препаратами, направленной на повышение ХС-акцепторных свойств ЛПВП. В связи с этим одним из приоритетных направлений исследований в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича явилось создание фосфолипидных препаратов в водорастворимой лекарственной форме [17].

Результатом фундаментальных исследований в этой области явилась разработка лекарственной формы фосфатидилхолина, растворимой в воде, — препарата Витафосфолип®, порошок для приготовления раствора для применения внутрь в форме саше для профилактики и лечения атеросклероза и нарушений липидного обмена.

### Изучение влияния фосфолипидирования на эффективность акцепции холестерина липопротеинов высокой плотности из макрофагов

Метаболизм ХС включает последовательность процессов, ответственных за транспорт ХС от периферических тканей в печень для последующего выведения. В связи с тем что акцепция ХС из макрофагов частицами ЛПВП — первое звено цепи процессов обратного транспорта холестерина, целью первоначальных исследований было изучение возможности изменений ХС-акцепторной активности ЛПВП под действием фосфолипидов.

Ключевым моментом при этом являются акцепторные свойства ЛПВП. Общепринятой моделью для изучения ХС-акцептирующей способности ЛПВП выступают ТНР-1-макрофаги, которые получают при инкубации клеток ТНР-1 с фоболовым эфиром. ТНР-1-макрофаги экспрессируют специфические кассетные транспортеры (ABCA1 и ABCG1), а также сквенджер-рецепторы SRB1, необходимые для передачи клеточного ХС частицам

S.S. Markin<sup>1</sup>, V.V. Kuharchuk<sup>2</sup>, A.V. Lisitsa<sup>1</sup>, E.A. Ponomarenko<sup>1</sup>, Yu.A. Romashova<sup>1</sup>,  
T.O. Pleshakova<sup>1</sup>, O.M. Ipatova<sup>1</sup>, E.G. Tikhonova<sup>1</sup>, M.K. Guseva<sup>1</sup>, V.A. Kutsenko<sup>4</sup>, S.V. Ivanov<sup>1</sup>,  
E.B. Yarovaya<sup>3</sup>, M.Yu. Zubareva<sup>2</sup>, V.V. Beregovykh<sup>1</sup>, A.I. Archakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Medical Research Centre of Cardiology Named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive, Moscow, Russian Federation

## Water Soluble Peroral Pharmaceutical Form of Phosphatidylcholine: Experimental and Clinical Data in Combined Hyperlipidemia

*This article discusses the role of phospholipids as a key component of high-density lipoproteins (HDL) involved in the reverse transport of cholesterol from cells with its subsequent excretion from the body. The results of the phospholipidation research on the capacity of HDL cholesterol efflux from macrophages, as well as an assessment of the hypolipidemic and antiatherogenic effects of phospholipids on an atherosclerosis rabbit model at the functional and morphological levels are presented. In phase I clinical trial the safety of the oral administration of the innovative water-soluble pharmaceutical form of phosphatidylcholine in healthy volunteers was proven. In a double-blind, placebo-controlled phase II-III clinical trial in patients with combined hyperlipidemia its efficacy in achieving of the non-HDL cholesterol and triglycerides therapeutic target and safety with long-term oral administration was demonstrated.*

**Keywords:** phosphatidylcholine, cholesterol, combined hyperlipidemia

**For citation:** Markin SS, Kuharchuk VV, Lisitsa AV, Ponomarenko EA, Romashova YuA, Pleshakova TO, Ipatova OM, Tikhonova EG, Guseva MK, Kutsenko VA, Ivanov SV, Yarovaya EB, Zubareva MYu, Beregovykh VV, Archakov AI. Water Soluble Peroral Pharmaceutical Form of Phosphatidylcholine: Experimental and Clinical Data in Combined Hyperlipidemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2025;80(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18026>

ЛПВП [18]. Была проведена серия экспериментов *in vitro* по влиянию фосфолипидирования плазмы на эффективность акцепции  $H^3$ -ХС из ТНР-1-макрофагов. В качестве акцептора в среду вводили Апо В-обедненную плазму, полученную после инкубации плазмы доноров с фосфолипидными частицами препарата (концентрации фосфолипидов в инкубационной смеси составила — 0,625; 1,25; 2,5; 5 мг/мл) или водой.

Исследование показало, что фосфолипидирование плазмы водорастворимыми фосфолипидами (концентрация — 0,625 мг/мл, повышающее отношение фосфолипиды/Апо А1 Апо В-обедненной плазмы — до 1,06 по сравнению с 0,85 в контроле) усиливает акцепцию ХС частицами ЛПВП более чем на 60%. Полученные результаты свидетельствуют, что присутствие в плазме крови фосфолипидов за счет обогащения ЛПВП фосфолипидами может повышать их ХС-акцепторную активность, восстанавливая тем самым их часто нарушенные при сердечно-сосудистых заболеваниях функциональные антиатерогенные свойства [19].

Поскольку белок ABCG1 представляет собой основной транспортер, эффективно взаимодействующий с более крупными и богатыми липидами ЛПВП<sub>2</sub>, а также учитывая данные по влиянию фосфолипидирования на усиление ХС-акцептирующих свойств ЛПВП, было изучено влияние Апо В-обедненной плазмы, полученной после фосфолипидирования, на экспрессию ABCG1 в макрофагах. Установлено, что 24-часовая инкубация клеток с Апо В-обедненной плазмой после фосфолипидирования (концентрации фосфолипидов в инкубационной смеси — 0,625; 1,25; 2,5 мг/мл) приводит к повышению экспрессии ABCG1. Увеличение концентрации фосфолипидов выше 2,5 мг/мл при инкубации приводит к некоторому снижению уровня экспрессии относительно концентрации 1,25 мг/мл. Тем не менее повышение экспрессии было обнаружено во всех тестируемых образцах. Повышение экспрессии этого транспортера свидетельствует о пользе активации выведения клеточного ХС [20]. В контексте с продемонстрированным выше увеличением выведения меченого ХС из макрофагов под влиянием инкубированной плазмы с фосфолипидами это может служить указанием на участие в этом воздействии не только свойств акцепторов ХС (частиц ЛПВП), но и мембранного белка-транспортера ABCG1 [19].

### Антиатерогенное действие фосфолипидов при экспериментальном атеросклерозе при различных способах введения

Целью исследования являлась оценка гиполипидемического и антиатерогенного действия фосфолипидов *in vivo* на кроликах на модели алиментарного атеросклероза. Применение диеты с ХС у экспериментальных животных приводило к формированию гиперлипидемии с повышением содержания общего ХС в крови в 6–7 раз за 3 мес по сравнению с исходными значениями. Повышение уровня общего ХС сопровождалось снижением ХС в составе ЛПВП почти в 1,5 раза. Таким образом, коэффициент атерогенности увеличивался с 0,86 до 19,23 и 31,85 за 3–4 мес диеты. В эксперименте были исследованы два пути введения водорастворимых фосфолипидов — пероральный и внутривенный. Действие фосфолипидов сравнивали с традиционным гиполипидемическим препаратом — агонистом PPAR $\alpha$ -рецепторов фенофибратом. Как известно, активация PPAR $\alpha$ -рецепторов повышает

отток ХС из клеток путем увеличения экспрессии ABCA1- и SR-B-I-транспортеров [21, 22].

Внутрижелудочное и внутривенное применение препаратов водорастворимых фосфолипидов предупреждало развитие гиперлипидемии и увеличение индекса атерогенности в разной степени. Пероральное введение водорастворимых фосфолипидов оказывало выраженное гиполипидемическое действие. Эффективность антиатерогенного действия, отражающая изменение индекса атерогенности, для фосфолипидов при пероральном введении составила 70% против 85,6% для фенофибрата ( $p < 0,05$ ), тогда как при инфузионном введении она была сопоставима с действием фенофибрата и составила 87,8%.

Принимая во внимание предполагаемый механизм действия водорастворимых фосфолипидов, направленный на усиление обратного транспорта холестерина, более показательными были исследования уровня атеросклеротических изменений сосудов, которые проведены путем оценки макроскопических изменений аорты кролика и изучения площади центральной ушной артерии кролика, пораженной атеросклерозом. При макроскопическом исследовании аорты различали следующие виды атеросклеротических изменений, отражающие динамику процесса: 1) жировые пятна или полосы; 2) фиброзные бляшки; 3) осложненные поражения, представленные фиброзными бляшками с изъязвлениями, кровоизлияниями и наложениями тромботических масс; 4) кальциноз или атерокальциноз.

Антиатерогенное действие водорастворимых фосфолипидов проявлялось как при пероральном, так и при внутривенном введении и заключалось в снижении выраженности атеросклероза стенок аорты. На фоне инфузионного введения водорастворимых фосфолипидов установлено достоверное снижение площади поражения ушной артерии атеросклерозом по сравнению с другими гиполипидемическими препаратами с  $49,0 \pm 3,1$  до  $9,2 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Эффективность действия фосфолипидов при таком способе введения составила 81%, в то время как у аторвастатина она была 72%, у фенофибрата — 64% [19]. При оценке площади поражения центральной ушной артерии кролика был показан синергизм действия перорального применения фосфолипидов и фенофибрата. Известно, что фенофибрат стимулирует экспрессию ABC-транспортеров за счет активации PPAR $\alpha$ -рецепторов, а также стимулирует внутриклеточный транспорт ХС в плазматическую мембрану, делая его доступным для акцепции ЛПВП частицами. Отмечено, что комбинация фосфолипидов с фенофибратом оказывала более выраженное антиатерогенное действие, чем применение препаратов по отдельности [19].

Таким образом, в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* показана способность водорастворимых фосфолипидов препятствовать атерогенным нарушениям на различных уровнях. Полученные результаты указывают на перспективность исследований, направленных на применение фосфолипидов в комплексной терапии атеросклероза, в том числе, возможно, в сочетании с традиционными липид-снижающими агентами.

Программа доклинических исследований препарата водорастворимых фосфолипидов включала полный комплекс исследований безопасности — оценку острой, подострой и хронической токсичности, а также мутагенности, генотоксичности, тератогенности, канцерогенных и аллергизирующих свойств. Все исследования проведены в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP) и Руководством по про-

ведению доклинических исследований лекарственных средств.

В доклинических исследованиях безопасности было показано, что препарат водорастворимых фосфолипидов является малотоксичным, ЛД<sub>50</sub> при введении крысам дозы 10 000 мг/кг однократно или 30 000 мг/кг многократно внутрь (через желудочный зонд) не была достигнута. При исследовании субхронической (30 дней) и хронической (90 дней) токсичности на крысах и собаках негативного влияния на биохимические параметры крови и физиологические функции организма не обнаружено.

Препарат водорастворимых фосфолипидов не проявлял мутагенных и генотоксичных свойств в тесте Эймса. Оценка тератогенности проводилась у беременных мышей, крыс и кроликов. Пероральное введение фосфолипидов с 6-го по 18-й дни беременности не оказывало влияния на самок и выживаемость плодов. Количество отклонений, наблюдаемых в мягких тканях и скелете опытных групп, не отличалось от количества отклонений, спонтанно произошедших у контрольной группы.

Аллергизирующее действие препарата изучалось на морских свинках. В разрешающей дозе 1400 мг препарат не вызывал реакции общей анафилаксии, не вызывал дегрануляцию тучных клеток и не оказывал раздражающего действия на слизистые желудочно-кишечного тракта.

Оценка канцерогенного действия препарат проводилась при пожизненном введении препарата мышам перорально в дозах от 5 до 10 мг. Опухоли нервных клеток головного мозга не наблюдались.

Таким образом, результаты собственных экспериментальных исследований общей токсичности (острой, подострой, хронической, местного раздражающего действия) препарата водорастворимых фосфолипидов продемонстрировали, что препарат нетоксичен, обладает большой широтой терапевтического действия и безопасен при длительном (90 дней) ежедневном внутривнутреннем и пероральном введении экспериментальным животным, не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и не провоцирует развитие аллергических реакций. У препарата отсутствуют мутагенные, генотоксичные, канцерогенные и тератогенные свойства.

### **Исследование безопасности перорального приема водорастворимых фосфолипидов на здоровых добровольцах**

Целью открытого рандомизированного клинического исследования I фазы было изучение влияния безопасности и переносимости перорального применения фосфолипидов (разрешение Минздрава России № 50 от 7 февраля 2014 г.). В исследовании приняли участие 14 здоровых добровольцев мужского пола. Все добровольцы получали препарат водорастворимых фосфолипидов (Витафосфолип®) в виде водного раствора перорально однократно в дозе 500 мг на первом визите. Далее добровольцы были разделены на две равных группы по 7 человек для применения препарата в дозе 500 мг в разных курсовых режимах с целью изучения безопасности и переносимости препарата в дозе 1000 мг/сут (группа 1) или 2000 мг/сут (группа 2) в течение 7 дней. Согласно полученным результатам, препарат продемонстрировал безопасность на фоне одно- и многократного приема в обеих дозах.

Пероральное введение препарата не было сопряжено с какими-либо нежелательными явлениями.

Образцы плазмы крови от добровольцев использовали для выделения ЛПВП методом препаративного ультрацентрифугирования. В полученной фракции ЛПВП определяли содержание фосфолипидов и Апо А1. В изменении соотношения фосфолипиды/Апо А1 в суммарной фракции ЛПВП наблюдалась тенденция к обогащению ЛПВП фосфолипидами при пероральном приеме препарата фосфолипидов здоровыми добровольцами.

### **Исследование эффективности и безопасности препарата Витафосфолип® у пациентов с комбинированной гиперлипидемией**

Двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II–III фазы оценки эффективности и безопасности 3-месячного (12 нед) перорального приема фосфолипидов (Витафосфолип®) на фоне стандартного лечения проводилось с участием пациентов с комбинированной гиперлипидемией (ПБ) по Фредриксону (разрешение Минздрава России № 414 от 3 августа 2015 г., ClinicalTrials ID NCT05742022) [23]. Данный тип гиперлипидемии характеризуется повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ХС-ЛПВП. Цель данного исследования — оценка эффективности препарата Витафосфолип® в отношении уровня ХС-не ЛПВП и триглицеридов у пациентов комбинированной гиперлипидемией (ПБ) и оценка безопасности при его длительном пероральном приеме. Первичным критерием эффективности было изменение уровня ХС-не ЛПВП в процентах от исходного уровня через 12 нед терапии. Дополнительно для определения терапевтического эффекта проводили изучение динамики уровня триглицеридов, общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП исходно и через 12 нед терапии.

Пациенты были рандомизированы на две равные группы:

- группа 1 (50 пациентов) получала Витафосфолип® по 500 мг перорально 2 раза/сут в течение 12 нед;
- группа 2 (50 пациентов) получала плацебо по 500 мг перорально 2 раза/сут в течение 12 нед.

Исследуемый препарат — Витафосфолип® или плацебо, саше по 500 мг, растворяли в 100 мл воды.

Распределение пациентов по полу и возрасту в группах было следующим: в группе 1 (Витафосфолип®) — 50 пациентов (33 мужчины и 17 женщин), в группе 2 (плацебо) — 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин). Средний возраст пациентов в группе 1 —  $55,30 \pm 11,35$  (от 31 до 75 лет), в группе 2 —  $57,56 \pm 8,92$  (от 36 до 70 лет). Пациенты, включенные в исследование, относились к группе умеренного риска, так как не имели в анамнезе и при скрининге сердечно-сосудистых заболеваний.

На скрининговом визите в группах Витафосфолип® и плацебо уровень общего ХС составил соответственно 5,5 ммоль/л vs 5,6 ммоль/л ( $p = 0,884$ ); ХС-ЛПНП — 3,4 ммоль/л vs 3,5 ммоль/л ( $p = 0,987$ ); триглицериды — 2,5 ммоль/л vs 2,3 ммоль/л ( $p = 0,382$ ); ХС-ЛПВП — 1,0 ммоль/л vs 1,0 ммоль/л ( $p = 0,779$ ). При межгрупповом сравнении по изучаемым параметрам группы терапии и плацебо исходно не различались ( $p > 0,05$ ).

Первичная конечная точка эффективности — изменение значения ХС-не ЛПВП в процентах от исходного уровня через 12 нед терапии. В группе Витафосфолип® установлено статистически достоверное

снижение уровня ХС-не ЛПВП на 0,6 ммоль/л (–13,2%) по сравнению с группой плацебо, где данный показатель снизился на 0,2 ммоль/л (–4,3%) ( $p = 0,002$ ). Число пациентов, достигших целевого уровня ХС-не ЛПВП (менее 3,4 ммоль/л), составило 15 пациентов (38,5%) в группе Витафосфолип® в сравнении с 2 пациентами (4,9%) в группе плацебо ( $p = 0,000$ ).

В качестве вторичных конечных точек эффективности исследовались триглицериды, общий ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП.

Процентное изменение триглицеридов через 12 нед терапии составило соответственно в группе Витафосфолип® и группе плацебо –23,8 и –3,7% ( $p = 0,000$ ). Число пациентов, достигших целевого уровня триглицеридов (менее 1,7 ммоль/л), составило 22 (56%) пациента в группе Витафосфолип® и 9 (22%) пациентов в группе плацебо ( $p = 0,003$ ).

Через 12 нед терапии отмечено статистически достоверное снижение общего ХС крови в группе Витафосфолип® в сравнении с группой плацебо ( $p = 0,019$ ). Процентное изменение составило соответственно –10,8% и –2,7% ( $p = 0,008$ ). Отмечена тенденция к снижению ХС-ЛПНП ( $p = 0,206$ ).

Динамика ХС-ЛПОНП через 12 нед терапии соответствовала динамике снижения триглицеридов и также была статистически достоверна ( $p = 0,014$ ).

Через 12 нед терапии отмечена тенденция к повышению ХС-ЛПВП в группе Витафосфолип® — +10% в сравнении с +2% в группе плацебо ( $p = 0,329$ ).

Таким образом, к 12-й нед терапии выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) динамики уровней ХС-не ЛПВП, общего ХС и триглицеридов.

У здоровых добровольцев было показано, что применение препарата Витафосфолип® приводит к увеличению количества фосфолипидов только во фракции ЛПВП по сравнению с фракциями ЛПОНП и ЛПНП. В связи с этим показатель фосфолипидов в ЛПВП был выбран как поисковая конечная точка эффективности, указывающая на возможный переход фосфолипидов из препарата Витафосфолип® в ЛПВП для усиления обратного транспорта ХС с целью повышения ХС-акцепторной функции ЛПВП. Отмечено двукратное увеличение содержания фосфолипидов в ЛПВП у пациентов, получавших Витафосфолип®, по сравнению с ЛПВП у пациентов, получавших плацебо. Наряду с этим выявлено отсутствие прироста фосфолипидов во фракции ЛПОНП + ЛПНП через 12 нед терапии у пациентов, получавших как Витафосфолип®, так и плацебо.

Конечной точкой безопасности являлось количество серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, не имеющих определенную связь с препаратом. В рамках безопасности также оценивались биохимический анализ крови, функциональные и биохимические пробы печени, общий анализ крови, анализ мочи, данные физикального обследования, показатели жизненно важных функций и электрокардиограммы.

Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не выявлено ни в одной из групп. В исследовании было зарегистрировано 14 нежелательных явлений в группе Витафосфолип® и 17 — в группе плацебо, основное количество которых было отнесено исследователями к легкой степени тяжести. Наиболее распространенные нежелательные явления — инфекции верхних дыхательных путей и диспепсические расстройства. Ни у одного пациента не было зарегистрировано снижение уровня тромбоцитов менее 150 000 мм<sup>3</sup>, изменения ферментов

печени и функции почек. Также не выявлено никаких изменений в жизненно важных показателях и параметрах электрокардиограммы. Определенная связь развития нежелательных явлений с приемом препарата отсутствовала в обеих группах [23].

Результаты исследования показали, что препарат Витафосфолип® не влияет на активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, снижает активность гамма-глутамилтрансферазы ( $p = 0,035$ ), уменьшает концентрацию билирубина в крови, имея тенденцию к статистической достоверности ( $p = 0,06$ ), что подтверждает гепатопротекторный эффект фосфолипидных препаратов.

Таким образом, по результатам многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования доказана эффективность препарата Витафосфолип® в сравнении с плацебо по первичной и вторичным конечным точкам эффективности у пациентов с комбинированной гиперлипидемией (IIБ) по Фредриксону в течение 12 нед приема препарата в дозе 1000 мг/сут. Поисковая конечная точка эффективности, включавшая измерение фосфолипидов во фракции липопротеинов, показала позитивную динамику этого показателя во фракции ЛПВП у пациентов, получавших Витафосфолип®, по сравнению с ЛПВП пациентов, получавших плацебо, что подтверждает возможность подхода к применению в реальной клинической практике патофизиологически значимых показателей ЛПВП, а именно фосфолипидов ЛПВП [23].

Результаты оценки безопасности по числу и тяжести нежелательных явлений и их связи с приемом препарата, показателей жизненно важных функций, результатов общего и биохимического анализов крови, функциональных проб печени, анализа мочи, данных физикального обследования, показателей жизненно важных функций и электрокардиограммы подтвердили высокую степень безопасности препарата Витафосфолип® при его длительном приеме у пациентов с комбинированной гиперлипидемией (IIБ) по Фредриксону.

## Заключение

Представленные в настоящей статье экспериментальные данные изучения процессов фосфолипидирования ЛПВП явились обоснованием для разработки нового подхода к терапии атеросклеротических поражений, в рамках которого в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича была создана инновационная водорастворимая лекарственная форма фосфатидилхолина — препарат Витафосфолип®, порошок для приготовления раствора для применения внутрь в форме саше.

По результатам экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* показана способность водорастворимых фосфолипидов препятствовать атерогенным нарушениям на различных уровнях. В доклинических исследованиях безопасности было показано, что препарат водорастворимых фосфолипидов малотоксичен и не обладает мутагенным, репротоксическим, иммунотоксическим и аллергизирующим действием.

Клиническое исследование I фазы препарата Витафосфолип® показало его безопасность у здоровых добровольцев при применении в дозах 1000 и 2000 мг/сут. Клиническое исследование II–III фазы показало эффективность препарата Витафосфолип® в отношении достижения целевого уровня ХС-не ЛПВП и триглице-



ридов у пациентов с комбинированной гиперлипидемией, а также безопасность при длительном пероральном приеме.

**Соблюдение этических стандартов.** Решение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 июля 2015 г. (Задание № 20-2-440873/3/ЭТ-ИНФ от 23 июня 2015 г.).

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

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

**Участие авторов.** С.С. Маркин — разработка концепции, написание текста статьи; В.В. Кухарчук — проведение исследования, сбор и анализ данных; А.В. Лисица — руководство исследованием; Е.А. Пономаренко — руководство исследованием; Ю.А. Ромашова — разработка концепции, написание текста статьи; Т.О. Плешакова — разработка концепции; О.М. Ипатова — разработка концепции; Е.Г. Тихонова — разработка концепции; М.К. Гусева — разработка концепции; В.А. Куценко — проведение статистического анализа; С.В. Иванов — написание текста статьи; Е.Б. Яровая — проведение статистического анализа; М.Ю. Зубарева — проведение исследования, сбор и анализ данных; В.В. Береговых — руководство исследованием; А.И. Арчаков — разработка концепции, написание текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

**Выражение признательности.** Авторы выражают благодарность Т.И. Торховской и Т.С. Захаровой.

### ЛИТЕРАТУРА

- Choi HY, Hafiane A, Schwertani A, et al. High-density lipoproteins: biology, epidemiology, and clinical management. *Can J Cardiol.* 2017;33(3):325–333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.012>
- Besler C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol Med.* 2012;4(4):251–268. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201200224>
- Alwaili K, Bailey D, Awan Z, et al. The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile. *Biochim Biophys Acta.* 2012;821(3):405–415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbailp.2011.07.013>
- Hafiane A, Genest J. HDL, Atherosclerosis, and Emerging Therapies. *Cholesterol.* 2013;2013:891403. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/891403>
- Pownall HJ, Ehnholm C. Enhancing reverse cholesterol transport: the case for phosphatidylcholine therapy. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(3):265–268. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000169345.15450.4b>
- Salazar J, Olivar LC, Bermúdez REV, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics. *Cholesterol.* 2015;2015:296417. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/296417>
- Kostara CE, Papathanasiou A, Psychogios N, et al. NMR-based lipidomic analysis of blood lipoproteins differentiates the progression of coronary heart disease. *J Proteome Res.* 2014;13(5):2585–2598. doi: <https://doi.org/10.1021/pr500061n>
- Morgantini C, Meriwether D, Baldi S, et al. HDL lipid composition is profoundly altered in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic vascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(6):594–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.12.011>
- Fournier N, Paul JL, Atger V, et al. HDL phospholipid content and composition as a major factor determining cholesterol efflux capacity from Fu5AH cells to human serum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):2685–2691. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.2685>
- Phillips MC. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 2014;289(35):24020–24029. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.583658>
- Agarwala AP, Rodrigues A, Risman M. High-density lipoprotein (HDL) phospholipid content and cholesterol efflux capacity are reduced in patients with very high HDL cholesterol and coronary Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1515–1519. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305504>
- Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., и др. Фосфатидилхолин липопротеинов высокой плотности плазмы крови как регулятор обратного транспорта холестерина // *Биоорганическая химия.* — 2018. — Т. 44. — № 6. — С. 608–619. [Torkhovskaya TI, Kudinov VA, Zakharova TS, et al. Membrane proteins and phospholipids as effectors of reverse cholesterol transport. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2018;44(6):608–519. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0132342318060118>
- Торховская Т.И., Кудинов В.А., Захарова Т.С., и др. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности: роль в атерогенезе и потенциальные мишени для фосфолипидной терапии // *Кардиология.* — 2018. — Т. 58. — № 3. — С. 73–83. [Torkhovskaya TI, Kudinov VA, Zakharova TS, et al. Dysfunctional High-Density Lipoproteins: Role in Atherogenesis and Potential Targets for Phospholipid Therapy. *Kardiologiya.* 2018;58(3):73–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10101>
- Suematsu Y, Kawachi E, Idemoto Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of an improved apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Int J Cardiol.* 2019;297:111–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.043>
- Pownall HJ. Detergent-mediated phospholipidation of plasma lipoproteins increases HDL cholesterophilicity and cholesterol efflux via SR-BI. *Biochemistry.* 2006;45(38):11514–11522. doi: <https://doi.org/10.1021/bi0608717>
- Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., и др. Масс-спектрометрический анализ липидома плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии // *Биомедицинская химия.* — 2015. — Т. 61. — № 1. — С. 7–18. doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20156101007> [Lokhov PG, Maslov DL, Balashova EE, et al. Mass spectrometry analysis of blood plasma lipidome as the method of disease diagnostics, evaluation of effectiveness and optimization of drug therapy. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2015;9:95–105. doi: <https://doi.org/10.1134/S1990750815020109>]
- Арчаков А.И., Гусева М.К., Медведева Н.В., и др. Фосфолипидная лекарственная композиция с наноразмером частиц для лечения нарушений липидного обмена и коматозных состояний и способ ее получения / Патент РФ № 2448715 от 30.12.2010. [Archakov AI, Guseva MK, Medvedeva NV, et al. Phospholipid therapeutic composition with nano-sized particles for lipid storage disease and comatose states and method for preparing it. Patent RU No. 2448715, 30.12.2010. (In Russ.)]



18. Hajj Hassan H, Blain S, Boucher B, et al. Structural modification of plasma HDL by phospholipids promotes efficient ABCA1-mediated cholesterol release. *J Lipid Res.* 2005;46(7):1457–1465. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400477-JLR200>
19. Kudinov VA, Torkhovskaya TI, Zakharova TS, et al. High-density lipoprotein remodeling by phospholipid nanoparticles improves cholesterol efflux capacity and protects from atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2021;41:111900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111900>
20. Tarling EJ, Edwards PA. ATP binding cassette transporter G1 (ABCG1) is an intracellular sterol transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(49):19719–19724. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1113021108>
21. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPARgamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* 2001;7(1):53–58. doi: <https://doi.org/10.1038/83348>
22. Triolo M, Annema W, Boer JF, et al. Simvastatin and bezafibrate increase cholesterol efflux in men with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2013;44(3):240–248. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12226>
23. Archakov A, Kukharchuk V, Lisitsa A, et al. Ultra-small phospholipid nanoparticles in the treatment of combined hyperlipidemia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Res Pharm Sci.* 2024;19(6):656–668. doi: [https://doi.org/10.4103/RPS.RPS\\_274\\_23](https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_274_23)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Маркин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор [*Sergey S. Markin*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10 [**address:** 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia]; **e-mail:** [phospholipovit@ibmc.msk.ru](mailto:phospholipovit@ibmc.msk.ru), **SPIN-код:** 7844-9524, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>

**Кухарчук Валерий Владимирович**, д.м.н., профессор [*Valery V. Kuharchuk*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [v\\_kukharch@mail.ru](mailto:v_kukharch@mail.ru), **SPIN-код:** 6776-1083, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7028-362X>

**Лисица Андрей Валерьевич**, д.б.н., академик РАН [*Andrey V. Lisitsa*, PhD in Biology, Academician of the RAS]; **e-mail:** [lisitsa058@gmail.com](mailto:lisitsa058@gmail.com), **SPIN-код:** 3136-0825, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1188-4270>

**Пonomаренко Елена Александровна**, д.б.н. [*Elena A. Ponomarenko*, PhD in Biology]; **e-mail:** [2463731@gmail.com](mailto:2463731@gmail.com), **SPIN-код:** 8427-5490, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>

**Ромашова Юлия Александровна**, к.б.н. [*Yulia A. Romashova*, PhD in Biology]; **e-mail:** [yulromashova@gmail.com](mailto:yulromashova@gmail.com), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9580-0251>

**Плешакова Татьяна Олеговна**, к.х.н., д.б.н. [*Tatiana O. Pleshakova*, PhD of Chemical Sciences, PhD in Biology]; **e-mail:** [topleshakova@yandex.ru](mailto:topleshakova@yandex.ru), **SPIN-код:** 8340-2083, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5435-5937>

**Ипатова Ольга Михайловна**, д.б.н. [*Olga M. Ipatova*, PhD in Biology]; **e-mail:** [dir@ibmc.msk.ru](mailto:dir@ibmc.msk.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6285-1669>

**Тихонова Елена Георгиевна**, к.х.н. [*Elena G. Tikhonova*, PhD of Chemical Sciences]; **e-mail:** [elena.tikhonova@mail.ru](mailto:elena.tikhonova@mail.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8301-1028>

**Гусева Мария Кирилловна**, к.б.н. [*Mariia K. Guseva*, PhD in Biology]; **e-mail:** [gusevamk@gmail.com](mailto:gusevamk@gmail.com), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>

**Куценко Владимир Александрович**, к.ф.-м.н. [*Vladimir A. Kutsenko*, PhD of Physical and Mathematical Sciences]; **e-mail:** [vlakutsenko@ya.ru](mailto:vlakutsenko@ya.ru), **SPIN-код:** 8567-1789, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9844-3122>

**Иванов Сергей Витальевич**, к.б.н. [*Sergey V. Ivanov*, PhD in Biology]; **e-mail:** [ivanov-sv-tver@mail.ru](mailto:ivanov-sv-tver@mail.ru), **SPIN-код:** 6222-8337, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0438-9108>

**Яровая Елена Борисовна**, д.ф.-м.н., профессор [*Elena B. Yarovaya*, PhD of Physical and Mathematical Sciences, Professor]; **e-mail:** [yarovaya@mech.math.msu.su](mailto:yarovaya@mech.math.msu.su), **SPIN-код:** 5591-8439, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

**Зубарева Мария Юрьевна**, к.м.н. [*Mariia Yu. Zubareva*, MD, PhD]; **e-mail:** [mzubareva06@mail.ru](mailto:mzubareva06@mail.ru), **SPIN-код:** 2196-3393, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7050-9393>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD of Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [ber2742@gmail.com](mailto:ber2742@gmail.com), **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

**Арчаков Александр Иванович**, д.б.н., профессор, академик РАН [*Alexander I. Archakov*, PhD in Biology, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [archak@ibmc.msk.ru](mailto:archak@ibmc.msk.ru), **SPIN-код:** 9412-0222, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2290-8090>

А.В. Ерёмченко<sup>1, 2</sup>, Е.В. Смолякова<sup>1, 2</sup>,  
Ю.С. Скоблов<sup>3</sup>, А.В. Рвачева<sup>1, 2</sup>, К.А. Зыков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

# Оценка изменения характеристик бета2-адренорецепторов у здоровых добровольцев под влиянием холинергиков с использованием модифицированной методики радиолигандного анализа

**Обоснование.** Изучение свойств  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) является актуальным направлением как в фундаментальной, так и прикладной медицине. Одним из наиболее точных способов определения характеристик  $\beta$ -АР выступает радиолигандный метод с применением [<sup>125</sup>I] цианоиндола, позволяющего определить активность связывания  $\beta$ -АР на клетках крови человека. Особенно актуально изучение рецепторного звена под воздействием различных внешних факторов и препаратов. **Цель исследования** — оценка активности связывания  $\beta$ 2-АР на Т-лимфоцитах периферической крови с использованием радиолигандного анализа у здоровых добровольцев и профессиональных спортсменов под влиянием холинергиков. **Методы.** Группе здоровых добровольцев и спортсменов проводились ингаляции метахолина. Забор крови проводился исходно на чистом фоне и после проведения метахолинового теста. Для нивелирования различий условий постановки и приведения результатов к одной системе координат оценка характеристик  $\beta$ -АР в рамках исследования производилась по индексу специфического связывания, представляющему собой безразмерную величину, которая отражает долю специфического связывания рецепторов от общего специфического связывания. **Результаты.** В ходе исследования при разделении добровольцев на курильщиков и некурильщиков отмечена тенденция к снижению активности связывания бета-рецепторов. В результате исследования было зарегистрировано достоверное снижение активности связывания бета2-рецепторов под влиянием метахолина в общей группе добровольцев. В группе же спортсменов каких-либо значимых изменений не зафиксировано. **Заключение.** Причиной полученных результатов могут быть как интенсивные тренировки, которые меняют количество рецепторов, так и наличие или отсутствие эозинофильного воспаления. Фактор курения играет не столь значительную роль.

**Ключевые слова:** бета-рецепторы, М-холинорецепторы, GPCR-рецепторы, метахолин, радиолигандный метод исследования

**Для цитирования:** Ерёмченко А.В., Смолякова Е.В., Скоблов Ю.С., Рвачева А.В., Зыков К.А. Оценка изменения характеристик бета2-адренорецепторов у здоровых добровольцев под влиянием холинергиков с использованием модифицированной методики радиолигандного анализа. Вестник РАМН. 2025;80(1):49–57. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18006>

## Обоснование

Антагонисты мускариновых рецепторов и агонисты  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) используются при лечении бронхообструктивных заболеваний легких, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Мускариновые рецепторы и  $\beta$ -АР являются физиологическими антагонистами при регулировании тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей [1]. Стимулирование М-рецепторов приводит к выработке ацетилхолина, что ведет к бронхоспазму, тогда как активация бета2-адренорецепторов вызывает бронходилатацию [2]. При этом известно, что М2-холинергические рецепторы могут ограничивать бронходилатацию, вызванную  $\beta$ -АР. Более того, в дыхательных путях мускариновые рецепторы и  $\beta$ -АР экспрессируются в разных местах, что указывает на то, что только комбинированная модуляция обеих систем может вызвать дилатацию по всему бронхиальному дереву [3].

В ходе многочисленных экспериментов было продемонстрировано, что длительное лечение одним классом

препаратов может регулировать экспрессию не только рецептора-мишени, но и рецептора из другого семейства [4, 5]. Поэтому важно изучение факторов, влияющих на изменение мускариновых рецепторов, это даст дополнительную информацию как о самих холинергических рецепторах, так и о бета-рецепторах. Для лучшего понимания механизмов рецепторных взаимодействий необходимо также учитывать расположение рецепторов. Существуют три типа бета-рецепторов и пять типов М-холинорецепторов, характеристики которых представлены в табл. 1.

На функциональное состояние рецепторов влияет большое количество факторов. Так, изменение плотности и сродства бета-рецепторов происходит при таких заболеваниях дыхательной системы, как пневмония, рак [6]. Курение снижает экспрессию бета2-адренергических рецепторов [8]. При субмаксимальной физической нагрузке также происходит кратковременное увеличение количества рецепторов [7].

В ходе многочисленных исследований было продемонстрировано, что М2-холинорецепторы могут менять-

Таблица 1. Расположение бета-рецепторов и М-холинорецепторов и примеры специфических лигандов

Рецептор	Преимущественное расположение	Пример специфического лиганда
Бета1-рецептор	Сердце, почки	Адреналин, бисопролол, лабеталол, CGP 20712A, адреналин
Бета2-рецептор	Бронхиолы	Салметерол, формотерол, сальбутамол, адреналин, ICI 118551, вилантерол, фенотерол, индакатерол
M1-холинорецептор	Центральная нервная система, вегетативные ганглии	Тиотропия бромид, карбахол
M2-холинорецептор	Сердце, легкие	Карбахол, метахолин
M3-холинорецептор	Крупные бронхи, гладкая мускулатура	Карбахол, тиотропия бромид, ипратропия бромид, гликопироний, умеклидиний

ся под воздействием эозинофилов, что лежит в основе бронхиальной гиперреактивности. Помимо эозинофилов на M2-рецепторы воздействуют и респираторные вирусы [9]. В ходе исследования было продемонстрировано, что вирусы гриппа и парагриппа способны вызывать дисфункцию M2-холинорецептора, увеличивая высвобождение ацетилхолина и способствуя вагусно-опосредованной бронхоконстрикции. Вирусы могут действовать на рецептор как напрямую, так и опосредованно, вызывая воспаление [10].

Прямое воздействие вирусов заключается в дегликарировании рецептора. Вирусы гриппа и парагриппа вырабатывают большое количество нейраминидазы. При воздействии данного фермента на M2-рецептор происходит отщепление сиаловой кислоты от рецептора, что ведет к снижению сродства мускаринового рецептора к агони-

сту. Важно отметить, что подобный эффект отсутствует при действии на другие типы холинергических рецепторов [11].

Непрямое воздействие вирусов осуществляется посредством нескольких механизмов. Вирусы снижают активность нейтральной эндопептидазы дыхательных путей. Эндопептидаза — фермент, который подавляет действие тахикининов (веществ, которые обладают широким спектром биологической активности, в частности оказывают сосудорасширяющее действие, влияют на артериальное давление, изменяют капиллярную проницаемость). Таким образом, под воздействием вируса повышается сосудистая проницаемость и происходит расширение сосудов [12].

Другим механизмом является воздействие IFN-g (который вырабатывается лимфоцитами в ответ на вирусные

50

A.V. Eremenko<sup>1, 2</sup>, E.V. Smolyakova<sup>1, 2</sup>, Y.S. Skoblov<sup>3</sup>, A.V. Rvacheva<sup>1, 2</sup>, K.A. Zykov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## Evaluation of Changes in the Characteristics of Beta2-Adrenergic Receptors in Healthy Volunteers under the Influence of Cholinergics Using a Modified Radioligand Analysis Technique

**Background.** *Researching of the properties of  $\beta$ -adrenergic receptors ( $\beta$ -AR) is an urgent area in both fundamental and applied medicine. One of the most exact ways to determine the characteristics of  $\beta$ -AR is the radioligand method using [ $^{125}$ I]cyanopindolol. This method can determine the binding activity of  $\beta$ -AR on human blood cells. It is especially important to study the receptor link under the influence of various external factors and drugs. **Aims** — to evaluate the binding activity of  $\beta$ 2-AR on T-lymphocytes of peripheral blood cells using radioligand analysis in healthy volunteers and in professional athletes under the influence of cholinergics. **Methods.** Healthy volunteers and athletes were given methacholine inhalation. Blood sampling was carried out initially on a clean background and after the methacholine test. To level out the differences in the conditions of formulation and to bring the results to the same coordinate system, the evaluation of the characteristics of  $\beta$ -AR in the framework of the study was carried out according to the specific binding index (ISS) — value reflecting the proportion of specific binding of receptors from the total specific. **Results.** During the study, when dividing volunteers into smokers and non-smokers, a tendency to decrease binding activity was noted. As a result of the study, in the general group of volunteers was registered a significant decrease in the binding activity of beta2 receptors under the influence of methacholine. In the group of athletes, no significant changes were kept. **Conclusions.** The reason for these results may be both intense training, which changes the number of receptors, and the presence or absence of eosinophilic inflammation. The smoking factor does not play a significant role.*

**Keywords:** beta receptors, M-cholinergic receptors, GPCR receptors, methacholine, radioligand research method

**For citation:** Eremenko AV, Smolyakova EV, Skoblov YS, Rvacheva AV, Zykov KA. Evaluation of Changes in the Characteristics of Beta2-Adrenergic Receptors in Healthy Volunteers under the Influence of Cholinergics Using a Modified Radioligand Analysis Technique. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2025;80(1):49–57. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18006>

инфекции). Под действием IFN- $\gamma$  M2-рецептор больше не может блокировать выработку ацетилхолина. Утрата функции рецептора сопровождается 10-кратным и более снижением экспрессии гена M2-холинорецептора. Обработка рецептора дексаметазоном восстанавливает экспрессию гена и функции M2-рецептора [13].

Воспалительные цитокины, которые вырабатываются под воздействием вирусов, также воздействуют на M2-рецептор. Было продемонстрировано, что при определенных условиях вирусы гриппа и парагриппа способны вызывать различные виды воспаления, в том числе и эозинофильное [14]. Вирусы гриппа и парагриппа стимулируют синтез IL-5 двумя видами лимфоцитов — CD8 и CD4. Эозинофилы действуют на M2-рецептор, увеличивая выработку ацетилхолина, что приводит к развитию бронхиальной гиперреактивности [15]. M3-холинорецепторы также меняются под влиянием различных факторов.

Существует достаточно большое количество исследований, которые демонстрируют изменения холинергической системы под влиянием регулярных тренировок. В ходе исследований было продемонстрировано, что в сердечной мышце пловцов обоих полов было обнаружено меньшее количество мускариновых холинергических и альфа-адренергических рецепторов, чем среди добровольцев, ведущих малоподвижный образ жизни. При этом важно отметить, что изменений бета-рецепторного аппарата в сердечной мышце отмечено не было [16]. Каждая тренировка вызывает временное увеличение общего количества лейкоцитов, белков, связанных с гранулоцитами, и различных цитокинов плазмы, включая интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-18, антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и моноцитарный хемоаттрактантный белок [17, 18]. Величина изменений этих биомаркеров, связанных с воспалением, зависит от общей физической нагрузки. Уровень белков острой фазы, включая С-реактивный белок, также увеличивается после высокой физической нагрузки, однако увеличение С-реактивного белка наступает гораздо позже, чем большинства цитокинов [19]. Отмечено, что детренированность и избыточный вес повышают уровень маркеров воспаления [20]. Нормальный вес и здоровый образ жизни, наоборот, снижают уровень воспаления даже при регулярных интенсивных тренировках. Именно поэтому представляет особый научный интерес изучение изменений холинорецепторного и бета-рецепторного звена у спортсменов и детренированных лиц.

**Цель исследования** — оценка активности связывания  $\beta$ 2-АР на Т-лимфоцитах периферической крови с использованием радиолигандного анализа у здоровых добровольцев под влиянием холинергиков.

## Методы

### Дизайн исследования

Включенные в исследование пациенты ( $n = 32$ ) были разделены на три группы: здоровые добровольцы, которые были разделены на курильщиков и некурильщиков, и спортсмены. Всем испытуемым проводилось обследование, включающее сбор следующих данных: антропометрических, анамнестических (длительность течения и стадия заболевания, наличие сопутствующей патологии, влияние внешних факторов, курение), инструментальных (артериального давления и электрокардиограммы)

и лабораторных (общий и биохимический анализы крови, определение С-реактивного белка и эозинофильного катионного белка, а также оксида азота в выдыхаемом воздухе). Для исключения бронхообструктивного синдрома на этапе скрининга всем испытуемым выполнялся бронходилатационный тест. При проведении инициального бронходилатационного теста использовался сальбутамол (400 мкг), после чего здоровым добровольцам и спортсменам (с отрицательной пробой) на следующий день выполнялся метахолиновый тест.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия;
- отсутствие каких-либо хронических заболеваний.

#### Критерий исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие инфекционного заболевания в течение месяца от начала исследования;
- аллергические реакции на препараты, которые применялись в исследовании.

В группу спортсменов были включены профессиональные спортсмены различных видов спорта (конькобежцы, теннисисты, лыжники).

### Условия проведения

Исследование выполнялось на базе НИИ пульмонологии ФМБА России и НИИ иммунологии ФМБА России.

### Продолжительность исследования

Исследование длилось 2 дня. В первый день выполнялся скрининг, бронходилатационный тест, проводилась оценка всех испытуемых на соответствие критериям включения/исключения, после чего здоровым добровольцам и спортсменам (с отрицательной пробой) на следующий день выполнялся метахолиновый тест.

### Описание медицинского вмешательства

Бронходилатационный и метахолиновый тесты выполнялись согласно стандартному протоколу [20]. Ингаляровали метахолин с помощью компрессорного ингалятора PARI Provocation test II (PARI GmbH, Германия). Были использованы ступенчато возрастающие концентрации раствора метахолин хлорида от 0,5 до 16 мг/мл (0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 и 16,0), ингаляция выполнялась каждые 5 мин. Измерение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) проводилось через 30 и 90 с после каждой ингаляции. Метахолиновый тест останавливали после ингаляции метахолина в максимальной концентрации (16 мг/мл) или раньше, если падение ОФВ1 составляло 20% и более базового значения. Забор крови проводился исходно на чистом фоне и после проведения метахолинового теста. Т-лимфоциты выделяли с помощью набора Pan T Cell Isolation Kit II, human (Miltenyi Biotec, Германия). Полученные Т-лимфоциты для повышения достоверности инкубировались в триплетах с немечеными лигандами CGP20712 ( $\beta$ 1-адренорецепторы), IC118551 ( $\beta$ 2-адренорецепторы) и с добавлением раствора [125I] цианопиндолола в каждую пробу. После проведения всех этапов инкубации клеточный осадок просчитывали на  $\gamma$ -счетчике Wallac Wizard 1470 (PerkinElmer, США) с измерением количества радиоактивного материала в каждой пробе, на основании чего рассчитывались значения активности связывания  $\beta$ -АР.



Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Динамика активности связывания бета2-рецепторов до и после ингаляции метахолина в группе здоровых добровольцев и профессиональных спортсменов.

**Дополнительные исходы исследования.** Оценка влияния фактора курения и регулярных тренировок на динамику активности связывания бета2-рецепторов.

Методы регистрации исходов

Исходя из опыта предыдущих работ [21–23] для нивелирования различий условий постановки и приведения результатов к одной системе координат оценка характеристик  $\beta$ -АР в рамках исследования производилась по индексу специфического связывания, представляющему собой безразмерную величину, которая отражает долю специфического связывания рецепторов от общего специфического связывания :

Абсолютные значения активности  
связывания  $\beta$ -АР (имп./мин)

Значения общего специфического  
связывания (имп./мин).

Таким образом, полученные относительные значения активности связывания  $\beta$ -АР, находящиеся в одной системе координат, можно сопоставлять как между различными точками наблюдения у одного пациента, так и между группами. В связи с этим все последующие подсчеты были проведены с использованием относительных значений индекса специфического связывания  $\beta$ -АР. Принимая во внимание, что разброс в параллелях эксперимента не должен превышать 7–10%, для исключения погрешности в методике использовали «серую зону» в диапазоне  $\pm 7\%$ , учитывающую величину допустимого разброса. В статистических расчетах значимым считалось только повышение или снижение индекса специфического связывания  $> 7\%$ .

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено комитетом по этике при ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России (протокол № 01-21 от 14 мая 2021 г.). Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Исследование носило пилотный характер, в связи с чем мощность выборки не определялась.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка данных выполнена с использованием свободного программного обеспечения PSPP 1.2.0 (Проект GNU, разработчик — Ben Pfaff). Для количественных переменных в случае нормального распределения использовали среднее стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиану и перцентили для непараметрических показателей. Для оценки разности двух групп использовался критерий Уилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 32 пациента, разделенных на группы: в первую вошло 20 человек без бронхообструктивной патологии и наличия каких-либо сопутствующих заболеваний (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст —  $34,55 \pm 8,54$  года); во вторую — 12 профессиональных спортсменов (6 мужчин и 6 женщин, средний возраст —  $23,1 \pm 2,9$  года), которые обследовались на предмет бронхиальной гиперреактивности. Здоровые добровольцы были разделены на курящих ( $35,4 \pm 11,6$ ) и некурящих ( $33,7 \pm 8,9$ ) (табл. 2).

Основные результаты исследования

После ингаляции метахолина в группе здоровых добровольцев не было зафиксировано значимого падения ОФВ1 при концентрации метахолина 8 мг/мл. В группе спортсменов зафиксировано падение ОФВ1 более чем на 20% у троих испытуемых (25%). В ходе исследования было продемонстрировано, что под влиянием метахолина активность связывания бета2-рецепторов в группе спортсменов не менялась. Индекс специфического связывания до применения препарата был равен 0,59, после применения — 0,57. В группе добровольцев-некурильщиков индекс специфического связывания имел тенденцию к снижению и составил 0,63 до ингаляции и 0,58 после. Снижение было отмечено у 66% исследуемых, неизменным индекс оставал-

Таблица 2. Характеристика участников исследования

Параметр	Спортсмены	Добровольцы	
		Курящие	Некурящие
Количество включенных	12	10	10
Возраст, лет	$23,1 \pm 2,9$	$35,4 \pm 11,6$	$33,7 \pm 8,9$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$21,8 \pm 2,4$	$23,4 \pm 11,3$	$23,1 \pm 4,7$
Мужчины/женщины, % (n)	50 (6) / 50 (6)	66,6 (6) / 33,3 (4)	20 (2) / 80 (8)
ОФВ1	$4,1 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,7$
ФЖЕЛ	$98 \pm 9,3$	$93,9 \pm 13,3$	$99,3 \pm 12,3$
NO	$10,5 \pm 5,1$	$6,6 \pm 1,3$	$11,4 \pm 1,5$
С-реактивный белок	$3,7 \pm 1,6$	$1,7 \pm 2,2$	$3,4 \pm 2,8$
Лейкоциты	$7,8 \pm 0,9$	$6,7 \times 10^9 \pm 0,4$	$6,1 \pm 2,8$
ESP	$7,5 \pm 6,3$	$6,7 \pm 8,6$	$3,3 \pm 2,4$

Примечание. ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость выдоха; NO — уровень оксида азота; ESP —еозинофильно-катионный протеин.



ся у одного добровольца (16%), а повышался также у одного (16%). В группе курильщиков индекс специфического связывания имел тенденцию к снижению и был равен 0,80 до ингаляции и 0,70 после. Снижение индекса зафиксировано у 50% испытуемых (рис. 1).

При обработке данных группы профессиональных спортсменов с отрицательным метахолиновым тестом по индексу специфического связывания бета2-рецепторов имел тенденцию к снижению — составил 0,65 до ингаляции и 0,58 после (рис. 2).

При анализе данных общей группы добровольцев без разделения на курильщиков и некурильщиков было отмечено статически значимое снижение индекса специфического связывания бета2-рецепторов после воздействия метахолина. Индекс составил 0,75 до ингаляции и 0,57 после при  $p < 0,05$  (рис. 3).

Ниже представлена сводная таблица групп с данными индекса специфического связывания бета2-рецепторов до и после ингаляции метахолина (табл. 3).

В представленной таблице видно, что практически во всех группах индекс специфического связывания имел тенденцию к снижению.

Изменение абсолютных значений было сопоставимо с изменением индекса специфического связывания. Так,

в группе курильщиков была отмечена тенденция к снижению медианы, до ингаляции метахолина показатель был равен 4257 срм, после — 2529 срм. В группе здоровых-некурильщиков абсолютные значения практически не менялись и были равны 2027 срм до и 1965 срм после ингаляции. В группе спортсменов также не было выявлено различий — до ингаляции уровень связывания бета2-рецепторов составил 1322 срм, после — 1503 срм (рис. 4).

При анализе данных общей группы добровольцев без разделения на курильщиков и некурильщиков не было зафиксировано статически значимое снижение абсолютных значений бета2-рецепторов после воздействия метахолина (рис. 5).

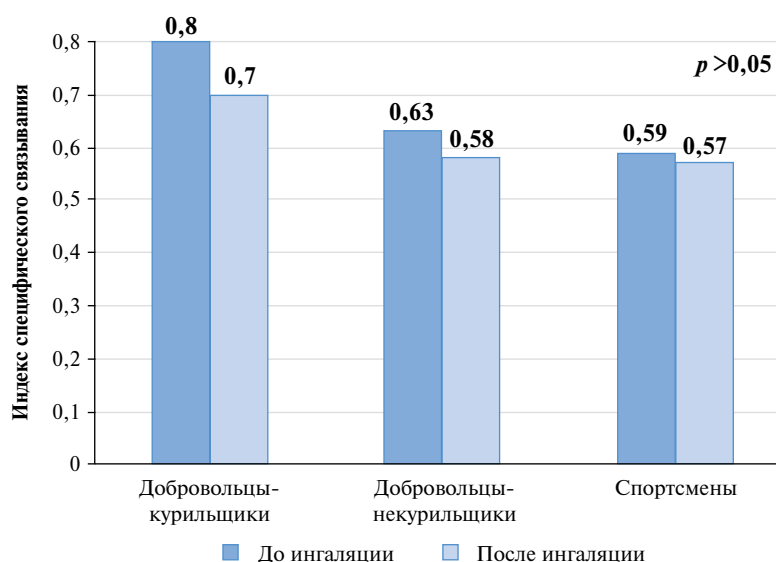
Абсолютные значения представлены в табл. 4.

### Нежелательные явления

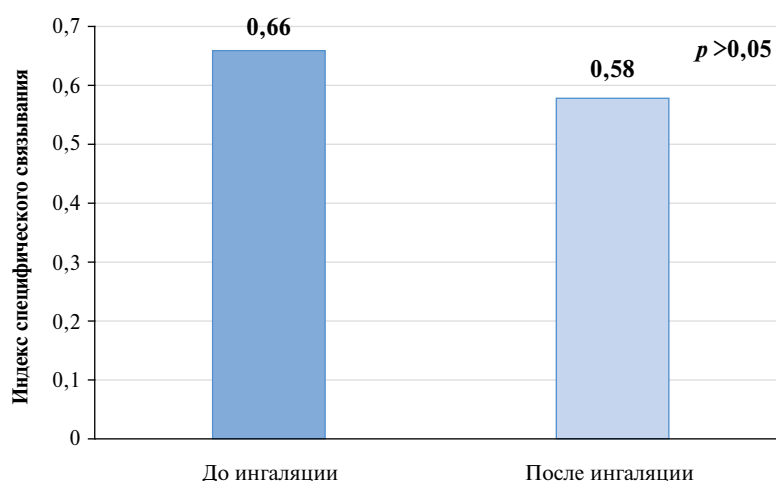
Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не отмечено.

### Обсуждение

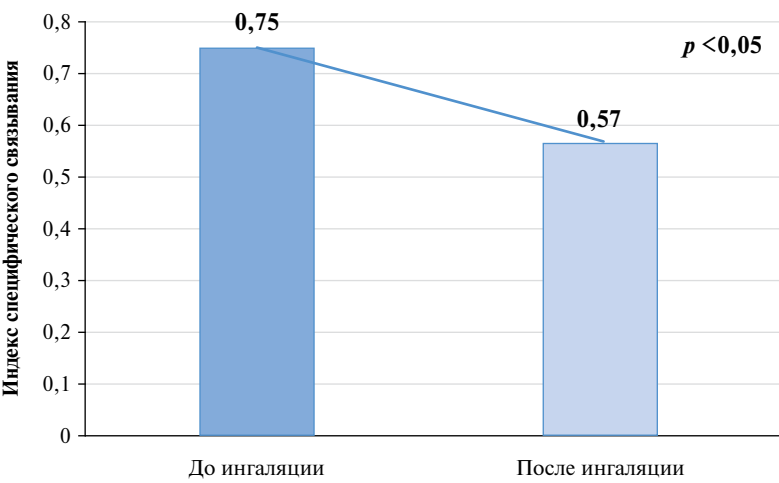
Все клинические проявления тех или иных заболеваний — результат рецепторных взаимодействий. Поэтому



**Рис. 1.** Изменение медианы индекса специфического связывания бета2-рецепторов после ингаляции метахолина в группе здоровых добровольцев и спортсменов



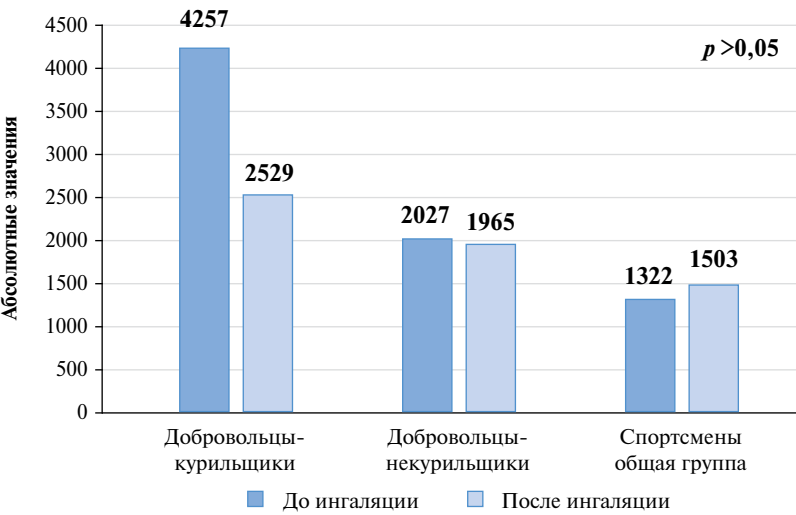
**Рис. 2.** Изменение медианы индекса специфического связывания после ингаляции метахолина в группе спортсменов с отрицательным метахолиновым тестом



**Рис. 3.** Изменение медианы индекса специфического связывания бета2-рецепторов в общей группе добровольцев после ингаляции метахолина

**Таблица 3.** Сводная таблица индекса специфического связывания после ингаляции метахолина в группе спортсменов и здоровых добровольцев

Группа	Медиана		Максимум		Минимум	
	До	После	До	После	До	После
Общая группа здоровых добровольцев	0,75	0,57	1,03	0,92	0,53	0,21
Добровольцы-курильщики	0,806	0,70	1,77	1,32	0,28	0,25
Добровольцы-некурильщики	0,63	0,58	0,87	0,70	0,54	0,47
Спортсмены общая группа	0,59	0,57	0,94	0,85	0,15	0,11
Спортсмены с отрицательным тестом на метахолин	0,66	0,58	0,94	0,85	0,15	0,11



**Рис. 4.** Динамика абсолютных значений бета2-рецепторов после ингаляции метахолина

важно их изучение не только с научной, но и с прикладной точки зрения. Использование модифицированного радиолигандного метода исследования позволяет изучить характеристики бета-рецепторов на поверхности клеток в режиме реального времени.

**Резюме основного результата исследования**

В ходе исследования было установлено, что индекс специфического связывания среди спортсменов до и по-

сле ингаляции метахолина не менялся. В группе здоровых добровольцев — курильщиков и некурильщиков — отмечена тенденция к снижению индекса специфического связывания, однако ввиду малого количества испытуемых данные изменения были статически недостоверны. При объединении без учета фактора курения были достигнуты статически значимые результаты. Данный факт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и увеличения набора групп.

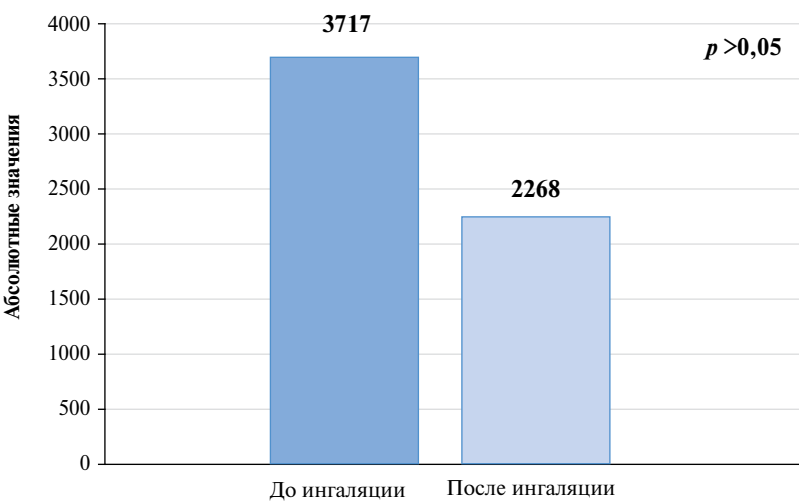


Рис. 5. Изменение абсолютных значений бета2-рецепторов после ингаляции метахолина в общей группе добровольцев

Таблица 4. Сводная таблица изменения абсолютных значений бета2-рецепторов после ингаляции метахолина

Группа	Медиана		Максимум		Минимум	
	До	После	До	После	До	После
Общая группа здоровых добровольцев	3717	2268	9600	4189	3514	1096
Добровольцы-курильщики	4257	2529	5600	4400	238	447
Добровольцы-некурильщики	2027	1965	5027	3336	477	659
Спортсмены общая группа	1322	1503	3854	5291	491	251

Обсуждение основного результата исследования

В ходе исследования было установлено, что индекс специфического связывания среди спортсменов до и после ингаляции метахолина не менялся.

В нашем исследовании группа добровольцев была разделена на курильщиков и некурильщиков. Причиной этого были ранее проведенные исследования. Согласно данным О.Ю. Агаповой [23], курение (индекс курящего человека — более 10/лет) приводило к изменению специфического связывания под воздействием бета-агониста короткого действия.

В соответствии с полученным нами данными фактор курения не играл какой-либо значимой роли в изменении индекса специфического связывания. В обеих группах добровольцев — курильщиков и некурильщиков — отмечена тенденция к снижению индекса специфического связывания, однако ввиду малого количества испытуемых данные изменения были статически недостоверны. При объединении без учета фактора курения были достигнуты статически значимые результаты. Данный факт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и увеличении набора групп.

Выше было описано, что абсолютные значения достаточно сильно варьируют и зависят от условий постановки, поэтому для приведения результатов к одной системе координат был использован индекс специфического связывания. Именно зависимость абсолютных значений от условий постановки является причиной того, что динамика данного показателя и индекса специфического связывания не всегда однонаправленная. Индекс специфического связывания отражает снижение вклада рецептора в общее связывание бета1- и бета2-рецепторов. Этот параметр является относительной безразмерной величиной, поэтому именно его применение более предпочтительно для расчетов и сравнения групп.

В основе снижения индекса специфического связывания бета2-рецепторов после ингаляции метахолина, возможно, лежит физиологический механизм взаимодействия М-холинорецепторов и бета-рецепторов. После ингаляции метахолина происходит стимулирование М2-рецепторов, что активирует обратный захват ацетилхолина, выделение которого ведет к бронхоспазму. Также через каскад многочисленных биохимических реакций происходит ограничение избыточной бронходилатации, вызванной бета2-рецепторами. Это, в свою очередь, возможно, выступает причиной уменьшения вклада бета2-рецепторов в общее специфическое связывание.

Таким образом, адренергическая и холинергическая системы находятся в тесном взаимодействии. Изменение М-холинорецепторов ведет к изменению бета-рецепторов. Дальнейшее изучение рецепторных взаимодействий, возможно, поможет персонифицировать подходы к лечению пациентов с бронхообструктивной патологией.

Важная задача нашей работы — установление различий в изменении характеристик бета-рецепторов после ингаляции холинергиков между спортсменами и здоровыми добровольцами. Было продемонстрировано, что ингаляции метахолина у профессиональных спортсменов не меняли характеристики бета2-рецепторов, однако достоверно меняли в группе здоровых добровольцев. Объяснением этого факта может быть снижение количества холинергических рецепторов на поверхности легких под воздействием длительных тренировок, а также изменение М2-рецептора под влиянием эозинофилов, что характерно для бронхиальной гиперреактивности, что было доказано в ходе ряда исследований [16, 17].

Таким образом, метахолин меняет свойства рецепторов на периферии у здоровых добровольцев. Данный

феномен был впервые зафиксирован в ходе нашего исследования.

### Ограничения исследования

Ограничением является малая выборка пациентов, что обусловлено пилотным характером проводимого исследования.

### Заключение

Тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей регулируется двумя системами — адренергической и холинергической. Взаимодействие этих двух систем определяет состояние легких в норме и при патологии. В результате нашего исследования было продемонстрировано, что воздействие на холинергическую систему приводит к изменению адренергической системы. Изменения имеют более выраженный характер в группе здоровых добровольцев и менее выражены в группе профессиональных спортсменов. Причиной этих результатов могут быть как интенсивные тренировки, которые меняют количество рецепторов, так и наличие или отсутствие эозинофильного воспаления. Фактор курения играет не столь значительную роль.

Важно отметить, что для формирования уверенных выводов необходимо проведение более крупного исследования.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного контракта ФМБА России, шифр «Рецептор-2021».

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

**Участие авторов.** А.В. Ерёмченко — выполнение исследования, анализ литературы, написание статьи, перевод, подготовка иллюстраций; Е.В. Смолякова — анализ литературы; Ю.С. Скоблов — разработка методики радиолигандного анализа, обсуждение результатов; А.В. Рвачева — обсуждение результатов исследования, корректура статьи; К.А. Зыков — анализ литературы, корректура статьи, перевод литературы и редактирование, обсуждение результатов. Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev.* 1996;48(4):531–565.
- Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 3):S154–160. doi: [https://doi.org/10.1164/ajrcrm.158.supplement\\_2.13tac120](https://doi.org/10.1164/ajrcrm.158.supplement_2.13tac120)
- Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res.* 2006;7(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-73>
- Costello RW, Jacoby DB, Fryer AD. Pulmonary neuronal M2 muscarinic receptor function in asthma and animal models of hyperreactivity. *Thorax.* 1998;53(7):613–616. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.53.7.613>
- Lameh J, Cone RI, Maeda S, et al. Structure and function of G protein coupled receptors. *Pharm Res.* 1990;7(12):1213–1221. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1015969301407>
- Кондратенко Т.Я. Хроническая пневмония и рак: β-адренергические и мускариновые ацетилхолиновые рецепторы в паренхиме легких человека при злокачественных новообразованиях // *Вопросы медицинской химии.* — 1991. — Т. 37. — № 3. — С. 20–21. [Kondratenko T.Y. Hronicheskaya pnevmoniya i rak: β-adrenergicheskie i muskarinovy acetilholinovye receptory v parenhime legkih cheloveka. *Voprosy medicinskoj himii.* 1991;37(3):20–21. (In Russ.)]
- Burman KD, Ferguson EW, Djuh YY, et al. Beta receptors in peripheral mononuclear cells increase acutely during exercise. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985;109(4):563–568. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1090563>
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24(5):822–833. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00039004>
- Costa LG, Kaylor G, Murphy SD. In vitro and in vivo modulation of cholinergic muscarinic receptors in rat lymphocytes and brain by cholinergic agents. *Int J Immunopharmacol.* 1990;12(1):67–75. doi: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(90\)90069-y](https://doi.org/10.1016/0192-0561(90)90069-y)
- Douglas CL, Baghdoyan HA, Lydic R. M2 muscarinic autoreceptors modulate acetylcholine release in prefrontal cortex of C57BL/6J mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299(3):960–966.
- Hu F, Luo W, Hong M. Mechanisms of proton conduction and gating in influenza M2 proton channels from solid-state NMR. *Science.* 2010;330(6003):505–508. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1191714>
- Moffat JC, Vijayvergiya V, Gao PF, et al. Proton transport through influenza A virus M2 protein reconstituted in vesicles. *Biophys J.* 2008;94(2):434–445. doi: <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.109082>
- Moorthy NS, Poongavanam V, Pratheepa V. Viral M2 ion channel protein: a promising target for anti-influenza drug discovery. *Mini Rev Med Chem.* 2014;14(10):819–830.
- Doherty PC, Turner SJ, Webby RG, et al. Influenza and the challenge for immunology. *Nat Immunol.* 2006;7(5):449–455. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1343>
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1374–1385. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra052211>
- Halper B, Hofmann M, Oesen S, et al. Influence of age and physical fitness on miRNA-21, TGF-β and its receptors in leukocytes of healthy women. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:154–163.
- Borck PC, Leite NC, Valcanaia AC, et al. Swimming training reduces glucose-amplifying pathway and cholinergic responses in islets from lean- and MSG-obese rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(2):286–293. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13197>
- Busra Emik-Ozdemir, Melek Tunc-Ata, Yasin Ozdemir, et al. The effects of swimming exercise and detraining on hemorheological parameters and oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2023;37(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2023.01.003>
- Zazula MF, Saraiva DF, Theodoro JL, et al. An Early and Sustained Inflammatory State Induces Muscle Changes and Establishes Obesogenic Characteristics in Wistar Rats Exposed to the MSG-Induced Obesity Model. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4730. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054730>
- Методические рекомендации по использованию метода спирографии / Российское респираторное общество. М., 2021. [Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniyu metoda

- spirometrii. Russian Respiratory Society. Moscow; 2021. (In Russ.)] Available from: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii>
21. Hall LG, Thyfault JP, Johnson JD. Exercise and inactivity as modifiers of  $\beta$  cell function and type 2 diabetes risk. *J Appl Physiol* (1985). 2023;134(4):823–839. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00472.2022>
22. Агапова О.Ю., Скоблов С.Ю., Зыков К.А., и др. Радиолигандный метод оценки рецепторной активности  $\beta$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов человека // *Биоорганическая химия*. — 2015. — Т. 41. — № 5. — С. 529–535. [Agarova OY, Skoblov YS, Zykov KA, et al. Radioligand method of assessment of human T-lymphocytes'  $\beta$ -adrenoceptors activity. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2015;41(5):529–535. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S0132342315050024>
23. Агапова О.Ю. *Характеристика активности  $\beta$ -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией*: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. [Agarova OY. *Harakteristika aktivnosti  $\beta$ -adrenoreceptorov pri primenении specificheskikh agonistov i antagonistov u pacientov s bronhial'noj astmoj s sochetannoj serdechno-sosudistoj patologiej*: dissertation. Moscow; 2016. (In Russ.)]
24. Смолякова Е.В., Амбатъелло Л.Г., Климова А.А., и др. Новые возможности изучения адренорецепторного аппарата в условиях современной клиники // *Кардиологический вестник*. — 2017. — № 4. — С. 88–93. [Smolyakova EV, Ambat'ello LG, Klimova AA, et al. The possibility of ultrasound duplex scanning in assessing the motion of atherosclerotic plaque. *Russian Cardiology Bulletin*. 2017;4:88–93. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ерёменко Анна Владимировна**, врач [Anna V. Eremenko, MD]; **адрес**: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [28 Orehovyi blvd., 115682, Moscow, Russia]; **e-mail**: a\_nn87@list.ru, **SPIN-код**: 2813-1638, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-9333-0022>

**Смолякова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Smolyakova, MD, PhD]; **e-mail**: smolyakovak@mail.ru, **SPIN-код**: 1751-0230, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-1904-5319>

**Скоблов Юрий Самойлович**, д.б.н. [Yuri S. Skoblov, MD, PhD in Biology]; **e-mail**: uskoblov@gmail.com, **SPIN-код**: 4275-6780, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-3659-3939>

**Рвачева Анна Валерьевна**, к.м.н. [Anna V. Rvacheva, MD, PhD]; **e-mail**: arvacheva@mail.ru, **SPIN-код**: 5267-9598, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

**Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Kirill A. Zykov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: kirillaz@inbox.ru, **SPIN-код**: 6269-7990, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>



**М.В. Шестакова**

Национальный медицинский исследовательский центр  
эндокринологии, Москва, Российская Федерация

# Вековая история первого в России Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) (к 100-летию ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

18 февраля 2025 г. исполнилось 100 лет со дня создания первого в России Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), ныне — ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). За 100-летнюю историю Центр прошел этапы становления от «органотерапевтической лаборатории», Института органотерапевтических препаратов, Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов до мощного Государственного научного центра эндокринологии — лидера фундаментальных и прикладных научных исследований в области эндокринных заболеваний, координатора по вопросам организации эндокринологической службы и внедрения передовых технологий на территории всей страны. Столетняя история ЭНЦ отражена в судьбах его директоров — ученых с мировым именем, начиная от основателя всей эндокринологической службы страны профессора Василия Дмитриевича Шервинского.

**Ключевые слова:** 100-летие, Эндокринологический научный центр (ЭНЦ), В.Д. Шервинский, Г.П. Сахаров, Н.А. Шерешевский, Е.А. Васюкова, Н.А. Юдаев, Ю.А. Панков, И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева

**Для цитирования:** Шестакова М.В. Вековая история первого в России Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) (к 100-летию ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Вестник РАМН. 2025;80(1):58–64. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17974>

58

Российское эндокринологическое сообщество 18 февраля 2025 г. отмечает 100-летие открытия первого в России Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) (ныне — Государственный научный центр ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва) — уникального медицинского учреждения, являющегося национальным флагманом в сфере оказания медицинской помощи больным с эндокринными заболеваниями, лидером фундаментальных и прикладных научных исследований в области эндокринологии, координатором по вопросам организации эндо-

кринологической службы и внедрения передовых технологий на территории всей страны.

Аббревиатура «ЭНЦ» известна далеко за пределами рубежей нашей Родины. Название Центра за 100-летие неоднократно менялось, но неизменно ассоциировалось с теми людьми — выдающимися Учеными с мировым именем, поднявшими специальность «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ» на высочайший уровень, вычленив ее и превознес на пьедестал из недр терапевтических наук.

Эндокринология как новое медицинское направление начала активно развиваться на территории Совет-

**M.V. Shestakova**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

## A Century History of Russia's First Endocrinological Research Centre (to the 100th Anniversary of the Endocrinology Research Centre)

February 18, 2025 marks the 100th anniversary of the creation of the first Endocrinological Research Centre in Russia (the State Research Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Russian Ministry of Health, Moscow). Over its 100-year history, the Centre has gone through stages of development from an "organotherapeutic laboratory", the Institute of Organotherapeutic Preparations, the Institute of Experimental Endocrinology and Hormone Chemistry to the powerful State Scientific Center for Endocrinology — a leader in fundamental and applied scientific research in the field of endocrine diseases, a coordinator for the organization of endocrinological services and implementation of advanced technologies throughout the country. The hundred-year history of the ENC is reflected in the fate of its directors — world-famous scientists, starting from the founder of the entire endocrinological service of the country, Professor Vasily Dmitrievich Shervinsky.

**Keywords:** 100th anniversary, Endocrinological Research Centre, V.D. Shervinsky, G.P. Sakharov, N.A. Shereshevsky, E.A. Vasyukova, N.A. Yudaev, Yu.A. Pankov, I.I. Dedov, N.G. Mokrysheva

**For citation:** Shestakova M.V. A Century History of Russia's First Endocrinological Research Centre (to the 100th Anniversary of the Endocrinology Research Centre). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(1):58–64. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17974>



Рис. 1. Профессор **Василий Дмитриевич Шервинский** (1850–1941). Основатель и первый директор Государственного института экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР с 1925 по 1929 г. [2]

ского союза с 1920-х годов. Первым шагом в развитии службы стало открытие органотерапевтических лабораторий. Такая лаборатория, в 1922 г. созданная в Москве, в 1925 г. преобразована в Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР, руководителем которого был назначен профессор В.Д. Шервинский [1].

Директора — выдающиеся ученые возглавляли Эндокринологический институт/центр в сложнейшие времена послереволюционного становления страны, в годы Великой отечественной войны, в послевоенные годы и наши дни. О них пойдет речь в этой статье в разрезе их вклада в развитие эндокринологической службы России.

**Шервинский Василий Дмитриевич** — основатель и первый директор Государственного института экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР. Руководил институтом с 1925 по 1929 г., основатель эндокринологической службы России (рис. 1).

В.Д. Шервинский с отличием окончил медицинский факультет Московского императорского университета, несколько лет работал прозектором. После защиты докторской диссертации «О жировой эмболии» в 1879 г. проходил стажировку в клиниках Франции и Германии, где увлекся учением о заболеваниях желез внутренней секреции. Вернувшись из-за рубежа, основал Общую клиническую амбулаторию (ныне — Музей истории медицины Сеченовского Университета на ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 8), где занимался практической медициной и одновременно преподавал, будучи с 1905 г. профессором Московского университета [3].

В 1919 г. Шервинский возглавил созданную по его инициативе органотерапевтическую лабораторию и преобразованный из нее Институт органотерапевтических препаратов. Исходно лаборатория находилась на базе питомника коз Общества козоводства. Ученый заметил, что у коз с удаленной щитовидной железой резко повышаются лактация и удои молока! В этот трудный для страны период голода и эпидемии инфекционных болезней лечебное козье молоко распределялось по клиникам для тяжело больных людей. В 1925 г. Институт органотерапевтических препаратов по приказу Наркома здравоохранения РСФСР академика Академии медицинских наук (АМН) СССР Н.А. Семашко был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР под руководством профессора В.Д. Шервинского [1]. Институту было выделено помещение на базе фабричного здания в Лавровом переулке вблизи Воронцовской улицы.

В 1924 г. В.Д. Шервинский организовал и возглавил Российское общество эндокринологов, а с 1925 г. стал вы-

пускать первый специализированный журнал — «Вестник эндокринологии», который в настоящее время продолжает издаваться под названием «Проблемы эндокринологии» [1].

В.Д. Шервинский был также одним из учредителей и на протяжении четверти века председателем Московского терапевтического общества (1899–1923), инициатором создания Центральной медицинской библиотеки (1919 г.), одним из организаторов питомника обезьян в Сухуми, который создавался для получения возможности экспериментального изучения органов, в том числе применения «органотерапии» человека эндокринными органами приматов [4].

В научных работах В.Д. Шервинский отстаивал концепцию ведущей роли нервной системы в регуляции деятельности желез внутренней секреции, первый высказал мысль о важной роли гормонов надпочечников в приспособительных реакциях организма, значительно расширил представления о патогенезе и клинике акромегалии и предложил применять половые гормоны при этом заболевании, первым предположил важную роль эндокринной системы при развитии новообразований.

После нобелевского открытия инсулина в 1921 г. канадскими учеными Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом профессор В.Д. Шервинский тут же инициировал работу по получению отечественного препарата. И инсулин был получен в кратчайшие сроки, о чем писал ученик В.Д. Шервинского Максим Петрович Кончаловский в своей книге «Сахарная болезнь, ее диагноз и лечение» (1928): «Недавно мы благодаря любезности проф. В.Д. Шервинского получили для испытания первую порцию русского инсулина, приготовленного в Институте экспериментальной эндокринологии НКЗ в Москве. Первые наши наблюдения дают право сказать, что этот инсулин во всех отношениях не уступает лучшим препаратам» [5] (рис. 2).



Рис. 2. Первый российский инсулин, полученный в Институте экспериментальной эндокринологии Наркомздрава России [6]

Таким образом, Василий Дмитриевич Шервинский, который по праву считается «отцом» российской и советской эндокринологии, заложил основы клинической и фундаментальной науки о железах внутренней секреции, проявил невероятный талант организатора службы, обеспечив прочный фундамент для ее последующего развития, а также воспитал талантливых учеников, продолживших его дело.

**Сахаров Гавриил Петрович** — ученик В.Д. Шервинского, возглавлял Институт экспериментальной эндокринологии с 1929 по 1934 г. (рис. 3).

Под руководством Г.П. Сахарова Институт был переведен в новое, более просторное помещение, где организовали крупный экспериментальный отдел, поли-



Рис. 3. Профессор **Гавриил Петрович Сахаров** (1873–1953). Директор Государственного института экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР с 1929 по 1934 г.



Рис. 4. Профессор **Николай Адольфович Шерешевский** (1885–1961). Директор Государственного института экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР с 1934 по 1953 г. [9]

клинику, а затем и клинику для эндокринных больных, большой производственный отдел по изготовлению гормональных лечебных препаратов.

В 1929 г. Г.П. Сахаров в соавторстве с В.Д. Шервинским издает первое в СССР руководство «Основы эндокринологии. Учение о внутренней секреции и клиника заболеваний гормонотворного аппарата» [7].

Будучи патофизиологом и председателем патофизиологической секции московского отделения Российского общества патологов, а затем Московского общества патофизиологов, Г.П. Сахаров особое внимание уделяет фундаментальным основам эндокринологии — главным образом вопросам патологии наследственности, иммунитета, формирования пола. Его основными трудами, вошедшими в историю советской медицины, стали «Происхождение пола и смысл полового размножения» (1924), «Внутренняя секреция и наследственность» (1924), «Опорные пункты в анализе эндокринных заболеваний» (1927) [8].

**Шерешевский Николай Адольфович** — преемник Г.П. Сахарова на посту директора Государственного института экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР, которым он руководил с 1934 по 1953 г. (рис. 4).

Н.А. Шерешевский, закончив в 1911 г. с отличием медицинский факультет Московского университета, погрузился в клиническую работу, которая была прервана годами Гражданской войны. В 1918–1921 гг. Н.А. Шерешевский служил главным врачом госпиталей Красной Армии. В послевоенные годы серьезно увлекся эндокринологией и в 1933 г. возглавил первую кафедру эндокринологии для врачей, созданную на базе Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ, ныне — РМАНПО). Инициатором и вдохновителем создания такой кафедры являлся его учитель профессор В.Д. Шервинский [10].

Н.А. Шерешевский широко известен как автор впервые описанного им в 1925 г. синдрома Шерешевского—Тернера, обусловленного наличием дефекта в одной из X-хромосом и развитием типичного симптомокомплекса (гипогонадизм, низкорослость, пороки развития и др.) у женщин с кариотипом 45XO (либо с мозаичными формами 45X/46XX, 45X/46XY).

Н.А. Шерешевский эффективно руководил Институтом экспериментальной эндокринологии вплоть до 1953 г., когда был оклеветан и арестован по «делу врачей». В открытых источниках опубликовано письмо Н.А. Шерешевского министру внутренних дел СССР Л.П. Берия от 1953 г. о несостоятельности выдвинутых ему обвинений: «За 42 года моей врачебной работы

через меня прошло около миллиона больных. Десятки и сотни тысяч этих больных обязаны мне избавлением и облегчением их страданий, а очень многие и жизнью. Я свято выполнял свой долг врача и никогда никому не вредил...» [11].

После освобождения Н.А. Шерешевский был восстановлен в должности заведующего кафедрой эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей на базе клинической больницы им. С.П. Боткина, но к позиции директора Института эндокринологии вернуться уже не удалось.

**Васюкова Екатерина Алексеевна** — профессор, директор Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии с 1952 по 1965 г. (рис. 5).



Рис. 5. Профессор **Екатерина Алексеевна Васюкова** (1905–1986). Директор Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии (ВИЭЭ) Наркомздрава СССР с 1953 по 1962 г. [12]

Е.А. Васюкова, выпускница медицинского факультета 2-го МГУ (ныне — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова), со студенческой скамьи заинтересовалась проблемами эндокринологии, поэтому уже с 27 лет приступила к работе в ГИЭЭ, где прошла путь научного сотрудника, заведующей терапевтическим отделением, заместителя директора по научной работе. Во время Великой отечественной войны Екатерина Алексеевна служила на фронте военным врачом, награждена медалью «За оборону Москвы». После войны вернулась в родной Институт, защитила докторскую диссертацию, посвященную гипопизарным заболеваниям, а в 1953 г. была назначена директором Института, приняв руководство от репрессированного по «делу врачей» и впоследствии реабилитированного профессора Н.А. Шерешевского. К этому времени ГИЭЭ был передан в систему союзного подчинения и переименован во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии (ВИЭЭ) Наркомздрава СССР [13].

Научные интересы Екатерины Алексеевны всегда шли в ногу со временем — это вопросы гормональных взаи-



моотношений при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, роль рилизинг-гормонов гипоталамуса, патология иммунной системы при эндокринопатиях, ранняя диагностика и профилактика сахарного диабета и ожирения и др. На базе ВИЭЭ ею была создана проблемная комиссия союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы» с целью координации общесоюзной научной и практической работы в области эндокринологии.

В 1965 г. Е.А. Васюкова оставила пост директора ВИЭЭ и полностью посвятила себя преподаванию, возглавив историческую кафедру эндокринологии ЦИУ (ЦОЛИУВ, в настоящее время — ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), продолжив дело своего учителя и первого заведующего созданной им кафедры профессора Н.А. Шерешевского [14].

**Юдаев Николай Алексеевич** — профессор, академик АМН СССР, директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР с 1965 по 1983 г. (рис. 6).

Николай Алексеевич Юдаев, выпускник биофака МГУ им. М.В. Ломоносова, воспитанник школы выдающегося биохимика профессора С.Е. Северина, с юных лет был влюблен в биохимию как основу всех фундаментальных процессов в организме человека. Во время Великой отечественной войны проходил службу на Дальнем Востоке в госпитале Владивостока. После демобилизации вновь вернулся к своему любимому делу — биохимии гормонов.



Рис. 6. Академик АМН СССР, профессор **Николай Алексеевич Юдаев** (1913–1983). Директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭХГ) АМН СССР с 1965 по 1983 г. [15]

Ключевой зоной его интересов были пути биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках разных видов животных и человека, что позволило ему предложить принципиально новую схему биосинтеза стероидных гормонов. До 1965 г. руководил лабораторией биохимии гормонов на базе Института биологической и медицинской химии АМН СССР (Москва).

В 1965 г. Н.А. Юдаев приглашен на позицию директора ВИЭЭ, который по его инициативе был переименован в Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭХГ) АМН СССР. В том же году Николай Алексеевич был избран действительным членом АМН СССР [16].

Н.А. Юдаев стал инициатором изучения структуры и функции гипоталамо-гипофизарных белковых гормонов и создания новых лекарственных препаратов и гормонально-активных веществ (соматотропина человека, рифатирина, соматипина, сибаболина, простагландин и др.) [17]. Н.А. Юдаев также внес существенный вклад в решение проблем сахарного диабета, поскольку ему удалось осуществить лабораторный химический синтез инсулина человека и его аналогов. Под его руковод-

ством началось изучение эпидемиологии сахарного диабета с целью выявления ранних и скрытых стадий заболевания в разных экономико-географических регионах страны [17].

Деятельность Н.А. Юдаева известна далеко за пределами нашей страны. Он был постоянным советником Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инициатором создания Сотрудничающего центра ВОЗ по репродукции человека в Москве на базе руководимого им Института.

**Панков Юрий Александрович** — профессор, академик АМН СССР, директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭХГ) АМН СССР с 1983 по 1988 г. (рис. 7).

Ю.А. Панков в 1953 г. после окончания Ленинградского государственного университета приступил к работе в лаборатории биохимии гормонов в московском Институте биологической и медицинской химии АМН СССР под руководством профессора Н.А. Юдаева. Юрий Александрович, глубоко увлеченный поиском новых путей биосинтеза стероидных гормонов, в 1965 г. был приглашен своим наставником профессором Н.А. Юдаевым, ставшим к этому времени директором ИЭЭХГ, продолжить начатую поисковую работу в стенах вновь реорганизованного Института эндокринологии [19].

Возглавив в 1970 г. лабораторию биохимии белковых гормонов, Ю.А. Панков стал поистине лидером нового научного направления — изучения структурно-функ-



Рис. 7. Академик АМН СССР, профессор **Юрий Александрович Панков** (1930–2016). Директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭХГ) АМН СССР с 1983 по 1988 г. [18]

циональных закономерностей молекулярного строения гормонально-активных белков и пептидов. Им было налажено производство медицинского препарата «Соматотропный гормон для инъекций», который долгое время использовался в нашей стране для лечения гипофизарных карликов. Ему удалось создать из инсулиномы человека генно-инженерный продуцент проинсулина, получить бактериальные продуценты соматостатина, лептина и ряда других пептидных соединений.

С 1983 г. после ухода своего учителя профессор Ю.А. Панков был назначен директором ИЭЭХГ. В 1986 г. избран академиком АМН СССР. В 1984–1997 гг. возглавлял Сотрудничающий центр ВОЗ по репродукции человека, в 1984–1990 гг. был директором Сотрудничающего центра ВОЗ по сахарному диабету [20].

**Дедов Иван Иванович** — профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 1988 по 2018 г. (рис. 8).

И.И. Дедов в 1964 г. с отличием окончил Воронежский медицинский институт, после чего работал в лаборатории радиационной нейроэндокринологии Институ-



Рис. 8. Академик РАН наук, профессор **Иван Иванович Дедов**. Директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 1988 по 2018 г. Президент Государственного научного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» с 2018 г. по наст. вр. Президент Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). Главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России с 1988 г. по наст. вр. [21]

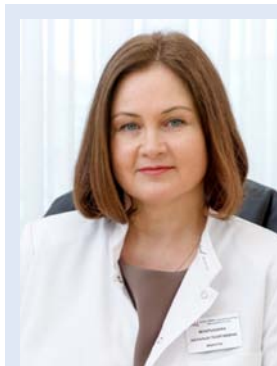


Рис. 9. Член-корреспондент РАН, профессор **Наталья Георгиевна Мокрышева**. Директор Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии с 2019 г. по наст. вр. [25]

62

та медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск) под руководством члена-корреспондента АМН СССР профессора Анатолия Анатольевича Войткевича. Это была уникальная серия работ, посвященных изучению радиодеструкции органелл клеток гипоталамуса, гипофиза и периферических желез внутренней секреции и их пострadiационному восстановлению. Многолетний цикл работ (более 50 публикаций) завершился оформлением в 1976 г. докторской диссертации «Нейроэндокринная функциональная система: онто- и филогенетические, радиационные аспекты», выполненной под руководством академика АМН СССР Петра Кузьмича Анохина [22].

В 1982 г. И.И. Дедов переходит на работу в Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова (ныне — Сеченовский Университет), где возглавляет курс эндокринологии при кафедре внутренних болезней, а с 1988 г. преобразует его в первую в стенах 1-го ММИ им. И.М. Сеченова студенческую кафедру эндокринологии [23].

В 1988 г. на конкурсной основе профессор И.И. Дедов избирается директором ИЭЭХГ, который согласно приказу министра здравоохранения СССР академика Е.И. Чазова получил наименование «Всесоюзный эндокринологический научный центр» (ВЭНЦ) АМН СССР. Начался качественно новый этап развития этого учреждения. В период распада многих научных академических коллективов И.И. Дедову удалось достичь консолидации российских эндокринологов, инициировать проекты, которые определили приоритетные направления современной отечественной эндокринологии. По инициативе И.И. Дедова была проведена реорганизация Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), в результате чего в его состав вошли три вновь созданных института — Институт диабета, Институт клинический эндокринологии и Институт экспериментальной эндокринологии, а чуть позже — в 1991 г. — Институт детской эндокринологии. Это были первые специализированные институты в стране, развивавшие конкретные направления эндокринологии. Далее поэтапно создавались новые структуры Центра: Институт онкоэндокринологии, Институт репродуктивной медицины, Институт персонализированной медицины, Институт постдипломного образования в эндокринологии, экспериментальный лабораторно-производственный комплекс, биобанк и другие подразделения [21].

Академик И.И. Дедов инициировал развитие нового и крайне важного научного медицинского направле-

ния — «персонализированной» и «прогностической» эндокринологии, подразумевающей внедрение методов точной диагностики с целью «адресного», высокоэффективного лечения эндокринопатий. Это методы иммуногенетического, молекулярно-генетического, протеомного и метаболомного анализа, позволяющие раскрыть истоки эндокринных заболеваний, прогнозировать их развитие или даже в корне менять ранее ошибочно назначенное лечение. Так, в случае синдромов множественных эндокринных неоплазий или аутоиммунных полиглангулярных синдромов данные методы позволяют «предугадать» развитие новой неоплазии или новой аутоиммунной эндокринопатии. Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики у лиц с сахарным диабетом обнаружило, что под «маской» гипергликемии кроются не менее 10–15 этиологически и генетически различных заболеваний у взрослых и детей, что требует индивидуального подбора терапии. И.И. Дедов первым в стране инициировал работу по изучению популяционных, семейных и этнических рисков развития СД 1 типа, благодаря чему мы уже сейчас вооружены набором прогностических биомаркеров, выявляющих высокие риски развития СД1 для последующего поиска превентивной терапии.

По инициативе И.И. Дедова в 1996 г. была разработана первая в России Федеральная целевая программа «Сахарный диабет», выполнение которой позволило России, по признанию ВОЗ, войти в десятку стран — лидеров в мире по борьбе с неинфекционными заболеваниями в целом и с сахарным диабетом в частности [24]. И сейчас вновь благодаря активной позиции академика Дедова как главного внештатного эндокринолога Минздрава России в 2023 г. Правительством РФ был утвержден новый Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом», что, несомненно, поднимет доступность и качество оказываемой помощи больным диабетом на новый уровень.

С 2011 по 2013 г. Иван Иванович возглавлял Российскую академию медицинских наук (РАМН) в качестве президента. После реформы Академии с 2014 по 2017 г. являлся вице-президентом Российской академии наук (РАН), в настоящее время — член Президиума РАН.

Заслуги И.И. Дедова высоко оценены государством — он является полным кавалером ордена «За заслуги перед отечеством», в феврале 2022 г. удостоен звания «Герой труда».

В 2018 г. академик И.И. Дедов стал почетным Президентом Эндокринологического научного центра.



Преемником академика И.И. Дедова на посту директора ЭНЦ, с 2018 г. получившего новое название — «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, стала его ученица, воспитанница ЭНЦ, ныне — член-корреспондент РАН, профессор **Наталья Георгиевна Мокрышева** (рис. 9).

Вековая история развития российской эндокринологии и ее «колыбели» — Эндокринологического научного центра — это отражение триумфа российской медицины и науки! За 100 лет из мало кому известной специально-

сти, на изучение которой от силы отводилось несколько часов на кафедрах терапии или внутренних болезней, эндокринология стала царицей наук! Именно эта загадочная наука, по словам основателя отечественной эндокринологии профессора В.Д. Шервинского, сказанных в 1929 г., и по сей день является собой «*комплекс отдельных механизмов, которые все вместе управляют жизнью организма и от которых зависят все проявления ее; правильное функционирование этого сложного механизма ведет к нормальному развитию, здоровью и красоте!*» [7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Кандрор В.И., Маколина Н.П., и др. К истории эндокринологии в России. В.Д. Шервинский // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — № 1. — С. 74–76. [Mel'nichenko GA, Kandror VI, Makolina NP, et al. On the history of endocrinology in Russia. V.D. Shervinsky. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(1):74–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258174-76>
2. Шервинский, Василий Дмитриевич. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Шервинский,\\_Василий\\_Дмитриевич](https://ru.wikipedia.org/wiki/Шервинский,_Василий_Дмитриевич) (accessed: 02.04.2024).
3. Дружинина (Шервинская) Е.С. *Бессмертие. Из истории семьи Шервинских*. — М.: Греко-латинский кабинет Ю.А. Шичалина, 2013. — 440 с. [Druzhinina (Shervinskaya) ES. *Bessmertie. Iz istorii sem'i Shervinskikh*. Moscow: Greko-latinskii kabinet Yu.A. Shichalina; 2013. 440 s. (In Russ.)]
4. Бородулин В.И., Пашков К.А., Поддубный М.В., и др. Василий Дмитриевич Шервинский (1850–1941) и медицина России в первой трети XX века // *История медицины*. — 2017. — Т. 4. — № 2. — С. 174–183. [Borodulin VI, Pashkov KA, Poddubnyi MV, et al. Vasilii Dmitrievich Shervinskii (1850–1941) i meditsina Rossii v pervoi treti XX veka. *Istoriya meditsiny*. 2017;4(2):174–183. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17720/2409-5583.t4.2.2017.05e>
5. Кончаловский М.П., Золотарева Н.П. Сахарная болезнь: ее диагноз и лечение. — М.-Л.: Гос. изд-во, 1928. [Konchalovskii MP, Zolotareva NP. *Sakharnaya bolezn': ee diagnoz i lechenie*. Moskva-Leningrad: Gos. Izd-vo; 1928. (In Russ.)]
6. Живой журнал. Хорошая новость для больных диабетом — НАШЕ НАСЛЕДИЕ. Available from: <https://nashenasledie.livejournal.com/2338133.html> (accessed: 02.04.2024).
7. Шервинский В.Д., Сахаров Г.Р. *Основы эндокринологии*. — Практическая медицина, 1929. [Shervinskii VD, Sakharov GR. *Osnovy endokrinologii*. Prakticheskaya Meditsina; 1929. (In Russ.)]
8. Мальцева Л.Д., Горбачёв Н.А., Морозова О.Л. Новейшая история кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета): на рубеже XX–XXI веков (к 170-летию кафедры) // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2019. — Т. 63. — № 1. — С. 118–124. [Maltseva LD, Gorbachev NA, Morozova OL. The newest history of department of pathophysiology of I.M. Sechenov First moscow state medical university (Sechenov University): at the turn of the 20th and 21st centuries (in honor 170th anniversary of department). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2019;63(1):118–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.01.118-124>
9. Музей РМАНПО. Шерешевский Николай Адольфович. Available from: <https://museum.rmapo.ru/181/> (accessed: 02.04.2024).
10. Иванова Н.Д. 125 лет со дня рождения Николая Адольфовича Шерешевского // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — № 3. — С. 153–154. [Ivanova ND. The 125th birthday anniversary of Nikolai Adolfovich Shereshevsky. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):153–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5505>
11. Альманах «Россия. XX век». Письмо Н.А. Шерешевского Л.П. Берии от 25 марта 1953 г. Available from: <https://www.alexanderyakovlev.org/almanah/inside/almanah-doc/55600> (accessed: 02.04.2024).
12. Музей РМАНПО. Васюкова Екатерина Алексеевна. Available from: <https://museum.rmapo.ru/vasyukova-ekaterina-alekseevna/> (accessed: 02.04.2024).
13. Аметов А.С., Доскина Е.В., Кочергина И.И., и др. Посвящается 110-летию со дня рождения профессора Екатерины Алексеевны Васюковой // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — № 3. — С. 106–109. [Ametov AS, Doskina EV, Kochergina II, et al. To the 110th anniversary since the birth of professor E.A. Vasyukova. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):106–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM20153106-109>
14. Доскина Е.В., Кочергина И.И. К 80-летию кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последилового образования МЗ РФ // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2013. — № 1. — С. 11–24. [Doskina EV, Kochergina II. K 80-letiyu kafedry endokrinologii i diabetologii Rossiiskoi meditsinskoi akademii poslediplomnogo obrazovaniya MZ RF. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2013;1:11–24. (In Russ.)]
15. Википедия. Юдаев, Николай Алексеевич. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Юдаев,\\_Николай\\_Алексеевич](https://ru.wikipedia.org/wiki/Юдаев,_Николай_Алексеевич) (accessed: 02.04.2024).
16. Николай Алексеевич Юдаев (1913–1993, к 80-летию со дня рождения) // *Проблемы эндокринологии*. — 1993. — Т. 39. — № 6. — С. 62–63. [Nikolai Alekseevich Yudaev (1913–1993, on the occasion of his 80th birthday). *Problems of Endocrinology*. 1993;39(6):62–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl11956>
17. Панков Ю.А. Н.А. Юдаев — ученый и организатор науки // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 1997. — № 8. — С. 3–6. [Pankov YA. N.A. Yudaev — uchenyi i organizator nauki. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1997;8:3–6. (In Russ.)]
18. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Памяти Юрия Александровича Панкова. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/news/obyavleniya/pamyati-yuriya-aleksandroviicha-pankova> (accessed: 02.04.2024).
19. Юрий Александрович Панков (к 80-летию со дня рождения) // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2010. — № 3. — С. 55–56. [Yurii Aleksandrovich Pankov (k 80-letiyu so dnya rozhdeniya). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2010;3:55–56. (In Russ.)]
20. Памяти академика Ю.А. Панкова (1930–2016) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 179–180. [In memory of professor Yury A. Pankov (1930–2016). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):179–180. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004162-67>
21. К юбилею главного редактора журнала «Проблемы эндокринологии» академика РАН Ивана Ивановича Дедова // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. —

- № 1. — С. 4–7. [On the Occasion of the Anniversary of the editor-in-chief of the journal “Problems of Endocrinology” Academician of the Russian Academy of Sciences Ivan I. Dedov. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):4–7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12728>
22. Иван Иванович Дедов (к 70-летию со дня рождения) // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 6–7. [Ivan I. Dedov (on the occasion of his 70th birthday). *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):6–7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6242>
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., и др. *Тридцать лет кафедре эндокринологии Сеченовского Университета*. — М.: Изд. дом «Видар», 2018. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV, et al. *Tridtsat' let kafedre endokrinologii Sechenovskogo Universiteta*. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar; 2018. (In Russ.)]
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация вошла в десятку лидеров в борьбе с неинфекционными заболеваниями. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/news/2015/09/28/2551-rossiyskaya-federatsiya-voshla-v-desyatku-liderov-v-borbe-s-neinfektsionnymi-zabolevaniyami> (accessed: 02.04.2024).
25. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Мокрышева Наталья Георгиевна. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/rukovodstvo/mokrysheva-natalya-georgievna?serviceCode=%D0%A4ABAABAABFABz&> (accessed: 02.04.2024).

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Marina V. Shestakova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [**address:** 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; **e-mail:** [shestakova.marina@endocrincentr.ru](mailto:shestakova.marina@endocrincentr.ru), **SPIN-код:** 7584-7015, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Г.Г. Онищенко<sup>1, 2</sup>, Т.Е. Сизикова<sup>3</sup>,  
В.Н. Лебедев<sup>3</sup>, С.В. Борисевич<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>48 Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад, Московская область, Российская Федерация

## Эпидемиологические аспекты распространения трох на неэндемичных территориях

*Прекращение вакцинации после ликвидации натуральной оспы привело к тому, что значительная часть населения мира стала восприимчивой к патогенным для человека ортопоксвирусам, среди которых наибольшую опасность для здравоохранения представляет оспа обезьян (с 28 ноября 2022 г. оспа обезьян называется трох). Целью настоящего обзора является анализ эпидемиологических особенностей распространения трох на неэндемичных территориях. Рассмотрена начавшаяся в мае 2022 г. крупнейшая за всю историю наблюдений эпидемия оспы обезьян, распространившаяся на все обитаемые континенты. Проанализированы возможные причины возникновения вспышки, новый путь трансмиссии возбудителя, характеризующегося новыми свойствами. В настоящее время наиболее вероятная возможность возникновения вспышек трох — распространение заболевания среди лиц нетрадиционной сексуальной ориентации, при этом индексный случай заболевания происходит вследствие контактов с людьми, посетившими эндемичные по трох регионы.*

**Ключевые слова:** оспа обезьян, ортопоксвирусы, нетрадиционная сексуальная ориентация, филогенетическое древо, эпидемический потенциал

**Для цитирования:** Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Эпидемиологические аспекты распространения трох на неэндемичных территориях. *Вестник РАМН*. 2025;80(1):65–70. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17996>

65

В настоящее время численность населения Земли достигла 8 млрд человек, более 50% которых родилось после завершения Программы глобальной ликвидации натуральной оспы и никогда не прививалось против данного заболевания [1].

Среди заболеваний, вызываемых ортопоксвирусами, наибольшим эпидемическим потенциалом по отношению к человеку обладает оспа обезьян (с 28 ноября 2022 г. оспа обезьян называется трох) [2].

Вирус оспы обезьян (ВОО) впервые идентифицирован как агент заболевания человека в 1970 г., когда было

показано, что данный возбудитель является этиологическим агентом вспышки в Западной Африке и в бассейне реки Конго [2, 3].

Характерная особенность ортопоксвирусов — узкий круг хозяев, сужение которого произошло за счет прогрессирующей утраты генов вследствие накопления делеций и других механизмов усечения и потери открытых рамок считывания (Open Reading Frame, ORF), многие из которых определяют особенности врожденного иммунитета хозяина [4, 5]. Занимаемая ниша трох на филогенетическом древе ортопоксвирусов Старого Света представлена на рис. 1.

G.G. Onishchenko<sup>1, 2</sup>, T.E. Sizikova<sup>3</sup>, V.N. Lebedev<sup>3</sup>, S.V. Borisevich<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, Moscow Region, Russian Federation

## The Epidemiological Aspects and the Main Directions of the Development of Protective Drugs in Relation to Mpox

*The termination of vaccination after the elimination of smallpox currently, it has led to the fact that a significant part of the population has become highly susceptible to orthopoxvirus infection, including those with a zoonotic reservoir. Of these infections, the greatest danger to public health is monkey pox. The purpose of this review is to evaluate of potential danger of monkey pox proliferation in non-endemic territories in conditions of a decrease in the level of anti-inflammatory herd immunity the largest outbreak of monkey pox in the entire history of observations started in May 2022, spread to all inhabited continents is considered. Possible causes of the outbreak (a new path of pathogen transmission, the appearance of the monkey pox virus in the course of natural evolution of the variant, characterized by new properties, a decrease in the level of anti-inflammatory herd immunity) are analyzed.*

**Keywords:** monkey pox, orthopoxviruses, non-traditional sexual orientation, phylogenetic tree, epidemic potential

**For citation:** Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. The Epidemiological Aspects and the Main Directions of the Development of Protective Drugs in Relation to Mpox. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2025;80(1):65–70. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17996>

Для трох выявлены две различные монофелитические линии (клады) — бассейна реки Конго и Западной Африки. Штаммы, относящиеся к первой группе, более вирулентны по сравнению со штаммами западноафриканской группы, летальность среди заболевших — соответственно 10,6 и 3,6% [3].

12 августа 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) переименовала клад бассейна реки Конго во клад один (I), а западноафриканский клад — в клад два (II). Последний состоит из двух субкладов (IIa и IIb). Филогенетическое древо трох представлено на рис. 2.

Резервуаром выступают различные виды млекопитающих, обитающих в зоне влажных тропических лесов, — полосатые и древесные белки, гамбийские хомяковые крысы и др. При обследовании различных видов животных, обитающих в эндемичных по трох регионах, показано наличие антител к трох у белок *Funisciurus* spp. [3, 6]. Длительное время считали, что эпидемической опасности за пределами Африки данная нозологическая форма не представляет [7].

Первая завозная вспышка оспы обезьян зарегистрирована в мае–июне 2003 г. в США среди людей, имевших контакт с больными домашними луговыми собачками (грызунами из семейства беличьих, род *Synomys*). Мрох была выявлена в клеточных культурах инфицированных пробами образцов, взятых у больных людей и у луговых собачек. Было установлено, что заражение людей было

связано с прямым контактом с больными луговыми собачками, которых держали в качестве домашних животных [8].

Вирус, вероятно, был занесен в США через партию импортированных африканских грызунов — гамбийских крыс, которые содержались в питомнике вместе с луговыми собачками [10].

Показано, что на тяжесть заболевания влияет способ заражения. Так, при «неинвазивном» воздействии (прикосновение к зараженному животному, чистка клетки, в которой содержалось зараженное животное, нахождение на расстоянии менее 2 м от зараженного животного) наблюдали менее выраженные признаки заболевания, чем при «инвазивном» воздействии (укусе или царапине больной луговой собачки) ( $p = 0,041$ ), заболевшим реже требовалась госпитализация ( $p < 0,001$ ) [11].

Инкубационный период составлял от 5 до 21 сут, основными симптомами заболевания являлись температура, боли в спине и мышцах, озноб и усталость.

- В заболевании выделяются две временных фазы:
- фаза инвазии (первые 5 сут), для которой характерны лихорадочное состояние, сильная головная боль, лимфоаденопатия (увеличение лимфатических узлов), боль в спине, миалгия (мышечная боль) и сильная астения (слабость);
  - фаза высыпаний на коже (через 1–3 сут после возникновения лихорадки), когда появляются различные стадии высыпаний, которые часто вначале воз-

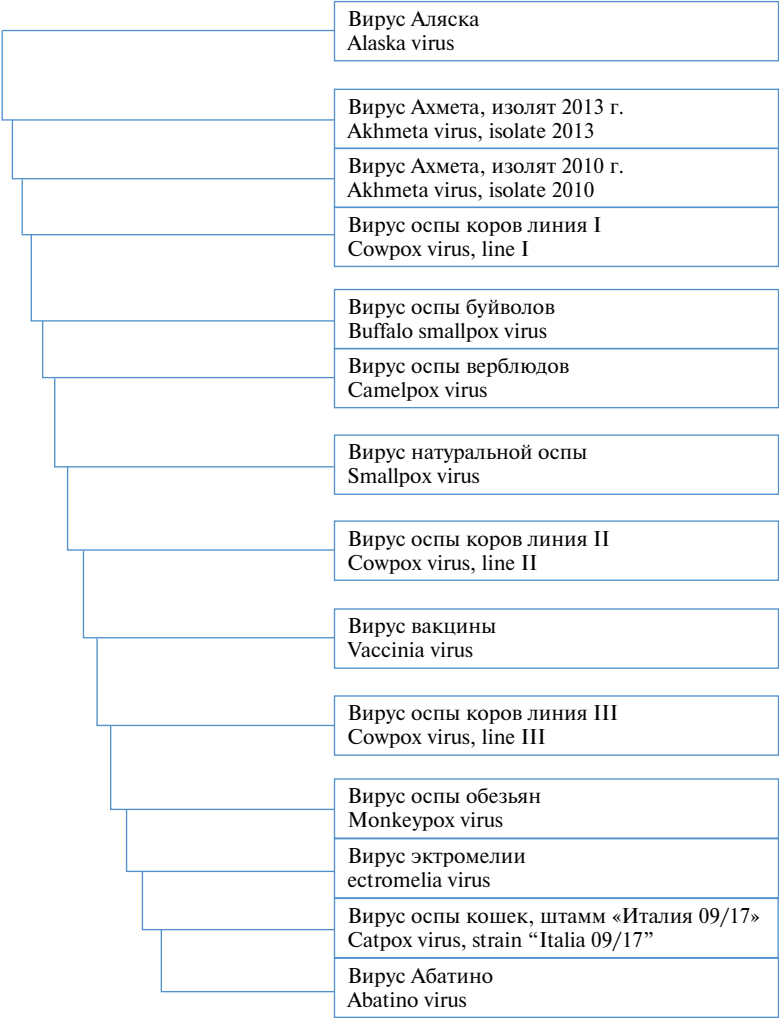


Рис. 1. Филогенетическое древо ортопоксвирусов Старого Света [9]



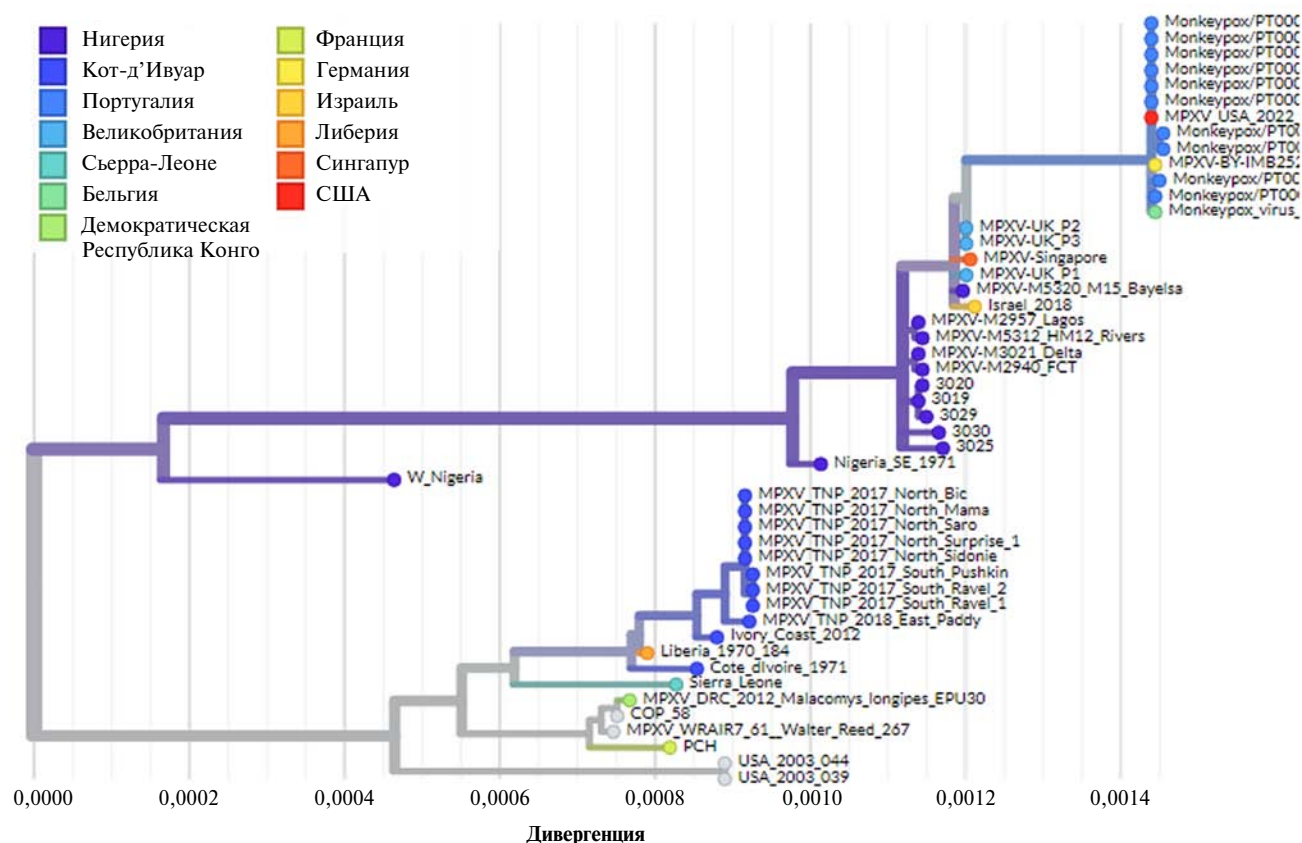


Рис. 2. Филогенетическое древо вируса оспы обезьян [13]

никали на лице и затем распространялись на другие части тела. Чаще всего они появлялись на лице (в 95% случаев), а также на ладонях и ступнях (в 75% случаев).

Заболевание передавалось от человека к человеку через прямой физический контакт и воздушно-капельным путем. Вирус также может передаваться от матери к плоду через плаценту. Группой риска являются люди с иммунодефицитными состояниями [3].

Проявления трох у человека локализовались в виде кожных высыпаний: 95% случаев — лицо, 75% — ступни и ладони, 70% — слизистая ротовой полости, 30% — репродуктивные органы, 20% случаев — конъюнктивы и роговица глаз [8]. Тяжесть болезни зависит от величины заражающей дозы, состояния здоровья пациента и природы возникающих осложнений, включающих вторичные инфекции, бронхопневмонию, энцефалит, а также инфекцию роговицы, которая может привести к потере зрения. Встречается также и геморрагическая форма заболевания, которая в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [8, 11].

До 2022 г. случаи трох были зарегистрированы в Сьерра-Леоне, Либерии, Кот-д'Ивуаре, Нигерии, Камеруне, Габоне, Конго, Демократической Республике Конго, Центральноафриканской Республике, Бенине, США [12]. Случаи заболевания в эндемичных по трох регионах, кроме рассмотренной ранее вспышки в США, в основном связаны с поездками в страны Западной Африки. В начале мая 2022 г. в Великобритании и Испании возникла и широко распространилась по всему свету эпидемия оспы обезьян, которая вскоре приобрела такой масштаб, что 23 июля 2022 г. ВОЗ объявила

вспышку оспы обезьян чрезвычайной ситуацией в сфере здравоохранения [8].

Первый случай заражения (предполагаемый «нулевой» пациент) выявлен 7 мая 2022 г. у туриста из Великобритании, вернувшегося из Нигерии [14]. Высыпания на коже у него начались 29 апреля, а 4 мая 2022 г. он был госпитализирован. В следующие 10 сут в Лондоне и северо-восточной Англии были выявлены новые случаи заражения [15].

В настоящее время случаи трох выявлены в 116 странах на шести континентах. В ВОЗ сообщили об обнаружении почти 92 тыс. случаев трох в мире с января 2022 г. Летальным исходом закончилось 167 случаев заболевания. При этом большая часть их была зарегистрирована в странах, где ранее не регистрировались случаи заболевания оспой обезьян. Данные о зарегистрированных в различных регионах ВОЗ случаях оспы обезьян (по состоянию на 16 марта 2023 г.) представлены в табл. 1.

Самое большое число случаев заболевания было зарегистрировано в США ( $n = 30\,048$ ), Бразилии ( $n = 10\,878$ ), Испании ( $n = 7546$ ), Франции ( $n = 4128$ ), Колумбии ( $n = 4088$ ), Мексике ( $n = 3928$ ), Перу ( $n = 3776$ ), Великобритании ( $n = 3738$ ). Среди всех заболевших оспой обезьян 96,4% — мужчины, средний возраст которых составлял 34 года (диапазон — 29–41 год). Самый распространенный из всех зарегистрированных типов передачи — сексуальный контакт — 82,1% (15 365 / 18 716). Среди случаев с известными данными о сексуальной ориентации заболевших 84,2% (25 538 / 30 340) — мужчины, имевшие половые контакты с мужчинами. Среди лиц с известным ВИЧ-статусом 28,7% (1079/3756) были ВИЧ-положительными.

**Таблица 1.** Зарегистрированные ВОЗ в различных регионах случаи оспы обезьян

Континент	Количество случаев заболевания		Количество летальных исходов	Тенденция к изменению числа случаев заболевания с начала 2023 г.
	Подтвержденных	Предполагаемых		
Америка	58 987	1265	86	Снижение
Европа	25 852	0	6	
Африка	1448	0	18	
Западно-Тихоокеанский регион	280	0	0	Возрастание
Восточное Средиземноморье	83	0	1	Без изменения
Юго-Восточная Азия	41	0	1	
Всего	86 601	1265	112	Снижение

Первые результаты секвенирования геномов трох из проб от пациентов из Португалии, Бельгии, Германии и США в ходе вспышки 2022 г. были получены уже 24 мая 2022 г. Результаты изучения филогенетического древа, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что они имеют общее происхождение и сходны со штаммами трох, ранее выделенными от людей вне Африканского континента. Геномы трох из проб, выделенных в 2022 г., представлены в верхнем правом углу рис. 2.

Филогенетический анализ установил, что изоляты трох, выделенные в 2022 г., относятся к западноафриканскому кладу и имеют высокий уровень гомологии с изолятами трох, выделенными в 2018 и 2019 гг. в Великобритании у лиц, прибывших из Нигерии, Израиля и Сингапура [16]. Изоляты западноафриканского клада вызывают более легкое заболевание, чем изоляты центральноафриканского клада. Ортопоксвирусы (как вирусы с двухцепочечным ДНК-геномом) менее изменчивы, чем РНК-вирусы (например, коронавирусы). По данным J. Isidroetal [17, 18], внутри кластера 2022 г. уже есть признаки микроэволюции. Это позволит отслеживать распространение вируса по геномным последовательностям.

В настоящее время все вновь секвенированные геномные последовательности трох связаны с субкладом ПЬ, причем подавляющее большинство из них относится к линии В.1 данного субклада. Последовательности, относящиеся к линии А.2 субклада ПЬ, выявляют значительно реже.

Специалисты в области молекулярной биологии из КНР обнаружили, что образцы трох вспышки 2022 г. содержат сдвиг в трехмерной структуре гена *C9L*, который отвечает за подавление врожденного иммунитета. Данные, полученные при секвенировании геномов 200 изолятов трох из Африки и Европы, позволили реконструировать трехмерную форму геномной ДНК вируса и матричной РНК. Установлено, что участок матричной РНК вируса, расположенный внутри гена *C9L*, содержит последовательность нуклеотидов, которая способствует образованию так называемого G-квадруплекса (трехмерной структуры, по форме напоминающей три петли, расположенные рядом друг с другом). Появление таких структур внутри нити РНК резко снижает вероятность успешного «прочтения» соседних с ними генов.

База данных геномной ДНК трох обновляется постоянно. Тот факт, что указанный сдвиг выявлен во всех изученных изолятах 2022 г., привлекает пристальное внимание специалистов. Именно он мог сыграть ведущую роль в повышении заразности трох и быстром распространении вызываемого ею заболевания [19].

Сходство между геномными последовательностями трох от больных в разных регионах мира позволяет предположить, что вспышка 2022 г. не связана с множественными зоонозными побочными явлениями, а передача возбудителя поддерживалась за счет передачи от человека к человеку, причем главным образом в группах нетрадиционной сексуальной ориентации.

Основной причиной того, что трох распространяется чаще всего среди мужчин нетрадиционной сексуальной ориентации, выступает то, что мужчины данной ориентации в среднем гораздо мобильнее и активнее остальных групп населения. У них, как правило, нет семей (поскольку однополые браки признаны далеко не везде), они больше передвигаются, чаще вступают в контакты. При попадании трох в эту группу возрастает риск ее трансмиссии, анальные половые контакты сопряжены с риском микротравм, что облегчает попадание возбудителей инфекции в чувствительные клетки. Из общих соображений при массовых мероприятиях типа Pride Maspolamas на Канарских островах, в котором приняли участие 80 тыс. представителей движения ЛГБТ [20], риск заражения подобного рода многократно возрастает.

Первый случай заражения оспой обезьян в России был зарегистрирован 12 июля 2022 г. у мужчины, посетившего Португалию. Болезнь протекала в легкой форме [21].

Необходимо обратить внимание, что в ходе вспышки 2022 г. произошло распространение трох, относящейся к западноафриканскому кладу. При распространении возбудителя, относящегося к кладу бассейна реки Конго, негативные последствия для здравоохранения были бы гораздо более значимыми.

Меры борьбы с возможным распространением в России вирулентного штамма трох должны включать: создание наборов реагентов для специфичного выявления трох и диагностики; своевременное выявление фактов распространения трох; установление возможных зоонозных хозяев и механизмов поддержания трох в экосистемах в России; разработку вакцин нового поколения в отношении ортопоксвирусов, вызывающих заболевания, обладающие возможным пандемическим потенциалом.

### Заключение

Вспышка оспы обезьян, произошедшая в США в 2003 г., показала возможность распространения заболевания за пределами Африканского континента.

Второй и в настоящее время более вероятной возможностью возникновения вспышек трох является распространение заболевания вследствие контактов с людьми, посещавшими эндемичные по трох регионы Тропической Африки. При этом преобладающий в ходе вспышки 2022 г. механизм заражения трох позволяет отнести данную нозологическую форму к болезням, передающимся в том числе и половым путем (рубрика 1B2Y в Международной классификации болезней).

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

**Участие авторов.** Г.Г. Онищенко — обоснование концепции проводимого изучения и мер борьбы с возможным распространением трох в России; Т.Е. Сизикова — анализ и обобщение данных литературы по вспышкам трох; В.Н. Лебедев — анализ эпидемиологических аспектов распространения трох на неэндемичных территориях и результатов секвенирования геномов вируса трох в ходе вспышки 2022 г.; С.В. Борисевич — анализ эпидемиологических аспектов распространения трох на неэндемичных территориях, редактирование и переработка текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Chakraborty C, Bhattacharya M, Ranjan Sharma A, et al. Monkeypox virus vaccine evolution and global preparedness for vaccination. *Int Immunopharmacol.* 2022;113(Pt A):109346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109346>
- Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010141. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
- Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. *Патогенные для человека ортопоксвирусы*. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 1998. — 375 с. [Marennikova SS, Shchekunov SN. *Orthopoxviruses pathogenic for humans*. Moscow: Kuk Sci. Press Ltd.; 1998. 375 p. (In Russ.)]
- Brown B, Fricke I, Imarogbe C, et al. Immunopathogenesis of *Orthopoxviridae*: insights into immunology from smallpox to monkeypox (mpox). *Explor Immunol.* 2023;3:525–553. doi: <https://doi.org/10.37349/ei.2023.00119>
- Hatcher EL, Wang C, Lefkowitz EJ. Genome variability and gene content in chordopoxviruses: dependence on microsatellites. *Viruses.* 2015;7(4):2126–2146. doi: <https://doi.org/10.3390/v7042126>
- Curaudeau M, Besombes C, Nakouné E, et al. Identifying the Most Probable Mammal Reservoir Hosts for Monkeypox Virus Based on Ecological Niche Comparisons. *Viruses.* 2023;15(3):727. doi: <https://doi.org/10.3390/v15030727>
- Mukinda V, Mwema G, Kilundu M, et al. Reemergence of human monkeypox in Zaire in 1996. Monkeypox Epidemiologic Working Group. *Lancet.* 1997;349(9063):1449–1450. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)63725-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)63725-7)
- Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):373. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01215-4>
- Gubser G, Hue S, Kellam P, et al. Poxvirus genomes: a phylogenetic analysis. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 1):105–117. doi: <https://doi.org/10.1099/vir.0.19565-0>
- Bernard SM, Anderson SA. Qualitative assessment of risk for monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1827–1833. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1212.060454>
- Nolen LD., Osadebe L, Katomba J, et al. Introduction of Monkeypox into a Community and Household: Risk Factors and Zoonotic Reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(2):410–415. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0168>
- WHO Advisory Committee on Variola Virus Research, 22nd meeting. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023147> (accessed: 10.08.2024).
- Получены первые геномы вирусов оспы обезьян, вызвавших новую вспышку. PCR News. Available from: <https://pcr.news/novosti/polucheny-pervye-genomy-virusov-ospy-obezyan-vyzvavshikh-novuyu-vspysku/?ysclid=m02b601gsa910262285> (accessed: 23.07.2022).
- Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, et al. Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017–2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1007–1014. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2704.203569>
- WHO declares mpox an international emergency; on what grounds? — The Expose. Available from: <https://expose-news.com/2024/08/18/who-declares-mpox-an-international-emergency/comment-page-1/> (accessed: 22.12.2024).
- Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–2018: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872–879. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30294-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30294-4)
- Isidro J, Borges V, Pinto M, et al. First draft genome sequence of Monkeypox virus associated with the suspected multi-country outbreak, May 2022 (confirmed case in Portugal). Virological.org. 2022. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20220523/First-draft-genome-sequence-of-the-Monkeypox-virus-associated-with-major-outbreak.aspx> (accessed: 20.08.2024).
- Isidro J, Borges V, Pinto M, et al. Multi-country outbreak of Monkeypox virus: genetic divergence and first signs of microevolution. Virological.org. 2022. Available from: <https://virological.org/t/multi-country-outbreak-of-monkeypox-virus-genetic-divergence-and-first-signs-of-microevolution/806> (accessed: 20.08.2024).
- Isidro J, Borges V, Pinto M, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28(8):1569–1572. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01907-y>
- Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac310. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac310>
- О регистрации первого случая оспы обезьян в России. Available from: [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=22145&ysclid=m02bkwb1h758480705](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=22145&ysclid=m02bkwb1h758480705) (accessed: 12.06.2022).

# КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Борисевич Сергей Владимирович**, д.б.н., профессор, академик РАН [*Sergey V. Borisevich*, PhD in Biology, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: 141306, Московская область, Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11 [**address**: 11 Oktyabr'skaya str., 141306, Sergiev Posad-6, Moscow Region, Russia]; **e-mail**: 48cnii@mil.ru, **SPIN-код**: 5753-3400, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Онищенко Геннадий Григорьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Gennadiy G. Onishchenko*, MD, PhD, Professor, Academician of RAS]; **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>

**Сизикова Татьяна Евгеньевна**, к.б.н., с.н.с. [*Tatiana E. Sizikova*, PhD in Biology, Senior Research Associate]; **SPIN-код**: 7768-3290, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

**Лебедев Виталий Николаевич**, д.б.н., профессор, в.н.с. [*Vitaly N. Lebedev*, PhD in Biology, Professor, Leading Research Associate]; **e-mail**: 48cnii@mil.ru, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>



И.В. Решетов<sup>1</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 80-летию академика РАН Николая Николаевича Яхно

2 декабря 2024 г. исполнилось 80 лет выдающемуся ученому и крупнейшему специалисту с мировым именем в области неврологии, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Николаю Николаевичу Яхно.

**Ключевые слова:** юбилей, Николай Николаевич Яхно, невролог, заслуженный деятель науки Российской Федерации

**Для цитирования:** Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 80-летию академика РАН Николая Николаевича Яхно. Вестник РАМН. 2025;80(1):71–72. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18065>



Н.Н. Яхно — крупнейший ученый, талантливый клиницист с мировым именем в области неврологии, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет), почетный президент Российского общества по изучению боли [1, 2].

Николай Николаевич родился 2 декабря 1944 г. в городе Москве. В 1967 г., окончив Первый Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова, продолжил обучение в аспирантуре в лаборатории нервных и гуморальных регуляций Академии наук СССР. С 1970 по 1985 г. — научный сотрудник Отдела клинической нейрофизиологии и патологии вегетативной нервной системы Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова. За время обучения в аспирантуре он впервые в стране провел полисомнографические исследования при гиперсомниях — нарколепсии и пиквическом синдроме (синдроме апноэ во сне) и успешно защитил кандидатскую диссертацию «Нарушения бодрствования и сна при нарколепсии и пиквическом синдроме

(клинико-полиграфическое исследование)», в 1981 г. — докторскую диссертацию на тему: «Неспецифические системы мозга при церебральных неврологических заболеваниях». С 1985 по 1990 г. — работа в IV Главном Управлении МЗ СССР в должности заведующего клиникой неврологии Центральной научно-исследовательской лаборатории и заведующего неврологическим отделением Центральной клинической больницы. В 1991–2012 гг. — заведующий кафедрой и директор клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова лечебного факультета ММА имени И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ имени И.М. Сеченова). Под его руководством кафедра нервных болезней и клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова трансформировались в крупный клинический, образовательный и научно-исследовательский центр, работы которого заслужили авторитет в стране и за рубежом. Им было организовано первое в нашей стране специализированное клиническое отделение боли и заболеваний периферической нервной системы, создана группа специалистов по когнитивным расстройствам — «лаборатория нарушений памяти». Вместе с сотрудниками Музея истории медицины Сеченовского университета создан музей истории клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова. В 1996–2001 гг. — главный невролог Минздрава России. С 2012 по 2022 г. — заведующий научно-исследовательским отделом неврологии Научно-исследовательского центра и профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. В 1999 г. избран чле-

71

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### To the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolai Nikolaevich Yakhno

On December 2, 2024, Nikolai Nikolaevich Yakhno, an outstanding scientist and the largest world-renowned specialist in the field of neurology, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, celebrated his 80th birthday.

**Keywords:** anniversary, Nikolai Nikolaevich Yakhno, neurologist, Honored Scientist of the Russian Federation

**For citation:** Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolai Nikolaevich Yakhno. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(1):71–72. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18065>



ном-корреспондентом РАМН, а в 2005 г. — академиком РАМН (с 2013 г. — академик РАН) [2].

Н.Н. Яхно — один из выдающихся мировых ученых-неврологов, продолжатель традиций московской неврологической школы. Его исследования в области клинической нейрофизиологии, сомнологии, патологии вегетативной нервной системы, эпилептологии, cerebro-васкулярная патологии, экстрапиримидных нарушений, когнитивных расстройств, болевых синдромах и многих других патологий не имеют аналогов в мире. Особенно важен вклад Николая Николаевича в создание и развитие нового раздела неврологии — нейрогерiatrics. Он создатель крупнейшей научной школы, коллектив которой стал победителем конкурса на право получения гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ в области медицины. Им опубликовано более 600 научных работ, 20 монографий, руководств для врачей, учебников. Получены 4 патента на изобретения. В 1994 г. под его редакцией вышел первый в стране сборник работ сотрудников клиники «Достижения в нейрогерiatrics». Известны его совместные и индивидуальные труды: Национальное руководство «Герiatrics», 5 изданий руководства для врачей «Болезни нервной системы», книга «Боль. Практическое руководство», совместные работы «Сон и патология головного мозга», «Головная боль», «Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме», «Рас-сеянный склероз», «Деменции. Руководство для врачей»,

«Мигрень», «Нейродегенеративные болезни и старение. Руководство для врачей» (редактор, автор глав), «Боль (практическое руководство для врачей)», (редактор, автор глав), «Боль в спине» и др., учебники для студентов, коллективная монография «История отечественной неврологии. Московская неврологическая школа». Он организатор и главный редактор «Неврологического журнала» (ныне «Российский неврологический журнал»), журнала «Боль», член редакционной коллегии журналов — «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», «Нервные болезни», «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа», «Доктор.Ру», «Российский журнал герiatricsкой медицины», Consilium Medicum и др. [2].

Николай Николаевич Яхно — заслуженный деятель науки Российской Федерации. Отмечен почетной грамотой «За большой личный вклад в развитие Первого МГМУ имени И.М. Сеченова», внесен в Книгу почета Сеченовского Университета [2].

Его высокий профессионализм, уникальность и масштабность мышления снискали авторитет, искреннее уважение среди научной общественности, коллег, учеников.

*Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Яхно,\\_Николай\\_Николаевич](https://ru.wikipedia.org/wiki/Яхно,_Николай_Николаевич)
2. Available from: <https://new.ras.ru/anniversary/akademik-yakhno-nikolay-nikolaevich/>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Igor V. Reshetov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Усольцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [**Natalia I. Usoltseva**, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

А.М. Дыгай<sup>1, 2</sup>, И.В. Решетов<sup>3</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## К 85-летию академика РАН Александра Ивановича Арчакова

10 января 2025 г. исполнилось 85 лет выдающемуся ученому-биохимику с мировым именем, кавалеру ордена «За заслуги перед Отечеством», лауреату Государственной премии СССР и Государственной премии РСФСР, лауреату премии имени А.Н. Баха Президиума Академии наук СССР, дважды лауреату Государственной премии Российской Федерации, лауреату премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, доктору биологических наук, профессору, академику РАН Александру Ивановичу Арчакову.

**Ключевые слова:** юбилей, Александр Иванович Арчаков, лауреат, протеомика

**Для цитирования:** Дыгай А.М., Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 85-летию академика РАН Александра Ивановича Арчакова. Вестник РАМН. 2025;80(1):73–75. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18066>



Александр Иванович Арчаков родился 10 января 1940 г. в г. Кашин Калининской (Тверской) области. В 1962 г. окончил лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова (ныне — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И. Пирогова» Минздрава России). После окончания аспирантуры при кафедре биохимии в 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние четыреххлористого углерода на ферментные системы печени и крови крыс». С 1965 по 1973 г. работает ассистентом, старшим преподавателем, затем старшим научным сотрудником кафедры биохимии. В 1973 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Перенос электронов и сопря-

женные с ним реакции в эндоплазматическом ретикулуле печени», а в 1976 г. был удостоен ученого звания профессора. С 1973 г. заведовал лабораторией энзимологии и биоэнергетики, а в 1979–2015 гг. выбран на должность заведующего кафедрой биохимии медико-биологического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова (ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России). В 1989 г. вступает в должность директора НИИ биологической и медицинской химии АМН СССР (ныне — Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича). В 2015 г. избран научным руководителем Института. В 1986 г. стал членом-корреспондентом РАМН, в 1991 г. — академиком РАМН (с 2013 г. — академик РАН). С 2011 по 2013 г. занимал должность вице-президента РАМН [1, 2].

А.И. Арчаков — выдающийся ученый-биохимик, специалист в области исследования молекулярных механизмов, структуры и функций мембран и биологического окисления, создатель крупной научной школы по изучению молекулярной организации и функционирова-

А.М. Dygai<sup>1, 2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup><sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## To the 85 th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Alexander Ivanovich Archakov

January 10, 2025 marked the 85th anniversary of the outstanding world-renowned biochemist, recipient of the Order of Merit for the Fatherland, winner of the USSR State Prize and the RSFSR State Prize, winner of the A.N. Bach Prize of the Presidium of the USSR Academy of Sciences, twice winner of the State Prize of the Russian Federation, winner of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and Alexander Ivanovich Archakov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences.

**Keywords:** anniversary, Alexander Ivanovich Archakov, laureate, proteomics.

**For citation:** Dygai AM, Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 85 th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Alexander Ivanovich Archakov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(1):73–75. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18066>

ния цитохром Р450-содержащих систем, молекулярных механизмов структуры и функционирования мембран и биологического окисления, исследователь в области науки о единичных молекулах, постгеномных технологий, нанобиотехнологий. Александр Иванович стоял у истоков развития протеомики в России, является одним из пионеров в области компьютерной биохимии. Под его руководством Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича стал учреждением мирового уровня. Совместно со своими учениками им построены модели пространственных белковых структур, созданы антигенные «карты» иммунных детерминант организма и разработаны современные программы нового компьютерного дизайна важнейших лекарственных соединений и процессов, связанных с их активностью в организме. Эти исследования стали возможны в связи с освоением и развитием в Институте методов компьютерной биохимии, биосенсорной, протеомной и геноинженерной технологий [1, 2].

А.И. Арчаков — основоположник развития в России таких постгеномных научных направлений, как протеомика и метаболомика. Протеомика — направление системной биологии, целью которого является изучение полного набора белков, кодируемых геномом, новая область науки, позволяющая осуществить инвентаризацию существующих белков в клетке. Развитие этой области исследований направлено на получение базовой информации об основных функциональных структурах живых систем и создание новых диагностических тестов в онкологии и лекарственных препаратов нового поколения [2].

Основным вектором деятельности научной школы А.И. Арчакова является изучение фундаментальных механизмов молекулярного «узнавания» в многокомпонентных ферментных системах. На основе исследования механизмов межмолекулярного «узнавания» в реакциях белок-белкового и белок-липидного взаимодействий определены закономерности биологического функционирования белков в сложных системах. По его инициативе в Институте создан ряд новых лабораторий, ориентированных на решение этих задач, которые составляют рабочую основу действующей научной школы [2].

С 2001 г. в Институте работает оснащенный современной техникой первый в России центр протеомных исследований ЦКП «Протеом человека». По инициативе Александра Ивановича учреждение стало головной организацией при выполнении российской части масштабного международного проекта «Протеом человека», а Российская Федерация была одной из шести стран — инициаторов этого проекта. В 2021 г. Александр Иванович с соавторами стали лауреатами Государственной премии России в области науки и технологий за исследование протеома и расшифровку протеома человека, что позволило разработать технологию оценки состояния здоровья человека до проявления клинических симптомов заболеваний [2].

Благодаря руководству А.И. Арчакова сегодня Институт является одним из наиболее крупных научных центров, в котором на высоком профессиональном уровне проводятся исследования в области персонализированной медицины, генетических технологий, биоинформатики и по другим направлениям современного научного знания. На базе Института по инициативе Арчакова сконструирована уникальная научная установка «Авогадро», позволяющая детектировать единичные макромолекулы. Чувствительность установки на несколько порядков пре-

восходит существующие инженерные решения в области в аналитической биохимии [2].

Под руководством А.И. Арчакова сотрудниками Института разработан принципиально новый лекарственный препарат с противовирусной активностью «Фосфоглив» для лечения заболеваний печени различной этиологии, за что коллектив был удостоен Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В настоящее время этот препарат широко используется в практической медицине. На сегодняшний день в Институте разработан и проходит стадию регистрации препарат против атеросклероза «Витафосфолип» — принципиально новое лекарственное средство, действие которого направлено на восстановление функции биологических мембран, что способствует обратному транспорту холестерина и очищению сосудов от атеросклеротических бляшек [1, 2].

А.И. Арчаков — автор более 700 научных работ, 6 монографий, 62 патентов и авторских свидетельств. Под его руководством подготовлено более 75 докторских и кандидатских диссертаций. Известны его труды, написанные индивидуально или в соавторстве: «Переокисление липидов в биологических мембранах», «Микросомальное окисление», «Оксигеназы биологических мембран», «Холестериноз. Теоретические и клинические аспекты», «Cytochrome P450 and active oxygen», «State of the Art on Chromosome 18-centric HPP in 2016: Transcriptome and Proteome Profiling of Liver Tissue and HepG2 Cells», «The Size of the Human Proteome: The Width and Depth», «Targeted quantitative screening of Chromosome 18 encoded proteome in plasma samples of astronaut candidate», «Safe drugs: Myth or reality?», «Recent advances in proteomic profiling of human blood: clinical scop», «Spaceflight effects on cytochrome P450 content in mouse liver», «Profiling proteoforms: promising follow-up of proteomics for biomarker discovery», «Comparative Ranking of Human Chromosomes Based on PostGenomic Data», «Chromosomecentric Approach to Overcoming Bottlenecks in the Human Proteome Project», «Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам» и др. [2].

Наряду с масштабной научной и организационной работой трудовая деятельность А.И. Арчакова сопряжена с большой общественной работой. В разные периоды Александр Иванович входил в состав Совета Президента Российской Федерации по поддержке молодых ученых и ведущих научных школ, Комитета Совета Федерации по образованию и науке Федерального Собрания Российской Федерации, Совета Российского фонда фундаментальных исследований, ряда экспертных советов по медико-биологическим проблемам при Министерстве науки и технологии Российской Федерации, председателем Межведомственного научного совета по медицинской биохимии; членом Президиума РАН, заместителем председателя Экспертной комиссии РАН по Большой золотой медали имени М.В. Ломоносова, заместителем академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН; является главным редактором научного журнала «Биомедицинская химия», членом редакционного совета журнала «Наноиндустрия» и ряда других журналов [2].

Выдающиеся заслуги Александра Ивановича высоко оценены государством и общественностью как в нашей стране, так и за рубежом. Он кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством», награжден орденом Пирогова; лауреат Государственной премии СССР, лауреат Государственной премии РСФСР, дважды лауреат Государственной премии Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки

и техники; лауреат премии имени А.Н. Баха Президиума Академии наук СССР за цикл работ «Микросомальное окисление», диплома премии имени В.С. Гулевича Президиума РАМН по биологической и медицинской химии, за цикл работ «Концепция обратного числа Авогадро в протеомных исследованиях»; удостоен большой золотой медали РАН имени Н.И. Пирогова, юбилейной медали «300 лет Российской академии наук». В 2010 г. удостоен звания «Ученый года» решением Независимого общественного совета конкурса «100 лучших организаций России. Наука. Инновации. Научные разработки». В 2015 г.

был награжден дипломом Европейской академии естественных наук и медалью Альберта Швейцера [1, 2].

Выдающиеся достижения А.И. Арчакова и его школы внесли неоценимый вклад в развитие современной медицинской науки как в нашей стране, так и за рубежом.

*Отделение медицинских наук РАН, Секция медико-биологических наук и Секция клинической медицины  
ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души  
желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых  
достижений и творческих высот в медицинской науке  
и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Арчаков,\\_Александр\\_Иванович](https://ru.wikipedia.org/wiki/Арчаков,_Александр_Иванович)
2. Available from: <https://new.ras.ru/anniversary/akademik-archakov-aleksandr-ivanovich/>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Дыгай Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander M. Dygai*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** ombn.ramn@mail.ru, **SPIN-код:** 8070-3578, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6286-5315>

**Усольцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>



А.М. Дыгай<sup>1, 2</sup>, И.В. Решетов<sup>3</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## К 95-летию академика РАН Елены Андреевны Корневой

5 декабря 2024 г. исполнилось 95 лет выдающемуся ученому с мировым именем, крупнейшему специалисту в области физиологии иммунной системы, одному из крупнейших организаторов науки в стране, основателю нового научного направления «нейроиммунофизиология», заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Елене Андреевне Корневой.

**Ключевые слова:** юбилей, Елена Андреевна Корнева, заслуженный деятель науки Российской Федерации, нейроиммунофизиология

**Для цитирования:** Дыгай А.М., Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 95-летию академика РАН Елены Андреевны Корневой. Вестник РАМН. 2024;80(1):76–78. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18069>

76



Елена Андреевна Корнева — выдающийся ученый с мировым именем, крупнейший специалист в области иммунофизиологии, одна из пионеров исследований в области физиологии иммунной системы, первооткрыватель концепции о влиянии структур мозга на интенсивность иммунного ответа, основатель нового научного направления — «нейроиммунофизиология» [1].

Елена Андреевна родилась 5 декабря 1929 г. в городе Кызыл-Орда Казахской ССР. В 1953 г. с отличием окончила 1-й Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова (ныне — «ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России»). Далее продолжила обучение в Институте экспериментальной медицины в аспирантуре, затем работала там младшим и старшим научным сотрудником

отдела экологической физиологии. В 1958 г. защитила кандидатскую диссертацию, а в 1968 г. — докторскую. В 1975 г. была назначена руководителем лаборатории нейрогуморальной регуляции специфической резистентности. С 1982 по 2014 г. руководила отделом общей патологии и патофизиологии Института. На сегодняшний день занимает должность главного научного сотрудника отдела общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины». С 1995 г. — профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. В 1986 г. избрана членом-корреспондентом РАМН, а в 1997 г. — академиком РАМН (с 2013 г. — академик РАН) [1, 2].

Многочисленные научные труды Е.А. Корневой посвящены нейроиммунофизиологии, изучению антиген-иммунной системы, орексин-содержащих нейронов, гипоталамуса, нейроиммунных взаимодействий, орексин-антибактериальных пептидов. В своих исследованиях ею впервые был продемонстрирован эффект локального повреждения определенных структур гипоталамуса на интенсивность гуморального иммунного ответа на анти-

А.М. Dygai<sup>1, 2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Elena Andreevna Korneva

On December 5, 2024, Elena Andreevna Korneva, an outstanding world-renowned scientist, the largest specialist in the field of immune system physiology, one of the largest organizers of science in the country, the founder of a new scientific field, Neuroimmunophysiology, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, celebrated her 95th birthday.

**Keywords:** anniversary, Elena Andreevna Korneva, Honored Scientist of the Russian Federation, neuroimmunophysiology

**For citation:** Dygai AM, Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Elena Andreevna Korneva. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;80(1):76–78. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18069>

гены, была экспериментально доказана регулирующая активность иммунной системы, открыто свойство определенных структур мозга при повреждении угнетать, а при раздражении стимулировать иммунный ответ. Полученные данные в 1972 г. были признаны научным открытием Госкомитетом по делам открытий и изобретений [1, 2].

Открытие Елены Андреевны оказало ключевое влияние на последующее развитие нейробиологии, иммунологии и физиологии и во многом определило направления научных исследований в этих областях на десятилетия вперед. Полученный результат стал основополагающим и инициировал множество экспериментальных исследований в различных направлениях с привлечением передовых физиологических, иммунологических, молекулярно-биологических подходов. Под руководством Елены Андреевны было проведено комплексное экспериментальное исследование процессов регуляции функций иммунной системы, позволившее установить временной паттерн структур мозга, принимающих участие в его реакции на антигенное воздействие. Ее монография «Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза», обобщающая результаты проведенных исследований, в 1985 г. была переведена и опубликована в США. После выхода книги «Основатели психонейроиммунологии» (1986) на английском языке Е.А. Корнева была официально признана одним из основоположников этой научной дисциплины. В 1987 г. впервые в России она начала читать курс лекций по нейроиммуномодуляции [2].

Полученные результаты, а также предложенная Е.А. Корневой концепция организации многоуровневой системы нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов в целостном организме явились основой для создания нового, перспективного научного направления — иммунофизиологии (нейроиммуномодуляции, психонейроиммунологии). Концепция получила развитие в многолетних исследованиях, проводимых в отделе общей патологии и патофизиологии, экспериментальные результаты которых позволили обосновать ряд ключевых механизмов взаимодействия интегративных биорегуляторных систем — нервной и иммунной. Полученные данные не только выступили основой принципиально нового фундаментального направления в современной медицинской науке, но и послужили обоснованием применения природных эффекторных и регуляторных белков и пептидов для нормализации нейроиммунного взаимодействия в целях лечения и профилактики различных заболеваний. В настоящее время в данном направлении успешно работает коллектив молодых ученых организованной при поддержке Е.А. Корневой лаборатории синтеза и изучения биологических свойств аналогов и структурных вариантов пептидов системы врожденного иммунитета [2].

Одним из важнейших достижений Елены Андреевны стало доказательство участия орексин-содержащих нейронов гипоталамуса в механизмах реализации нейроиммунных взаимодействий, что впервые позволило констатировать изменение функциональной активности орексин-содержащих нейронов А и В типов в процессе реализации ответов мозга на антигенный стимул, изменение этих реакций при стрессе и демиелинизирующих процессах [2].

Е.А. Корнева — один из крупнейших организаторов науки в нашей стране, основатель Международного научного общества по нейроиммуномодуляции, неоднократно избиралась вице-президентом этого Общества

и является членом совета его директоров. Более 20 лет является бессменным председателем правления Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества иммунологов [2].

Е.А. Корнева — одна из основателей двух международных научных обществ: Neuroimmunomodulation и Psychoneuroimmunology, организатор многих отечественных и международных научных форумов. В период с 2007 по 2019 г. в Санкт-Петербурге ею совместно с Институтом нейробиологии Макса Планка (Германия) организовано семь международных симпозиумов «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», которые во многом определили новые пути развития иммунофизиологии. По приглашению ведущих университетов мира она читала лекции в научных центрах Европы, США, Индии, Японии и др. [1, 2].

Е.А. Корнева — создатель признанной как в нашей стране, так и за рубежом научной школы иммунофизиологов. Под ее руководством подготовлено более 50 докторских и кандидатских диссертаций. Ее многочисленные ученики в настоящее время являются сотрудниками и руководителями крупных отечественных и зарубежных научных центров. Она автор более 500 научных работ, в том числе 7 монографий, 3 патентов на изобретение, автор открытия (диплом об открытии № 69, 1970 г.). Под ее редакцией в 1993 г. вышло первое в мире руководство «Иммунофизиология». Также широко известны ее труды, написанные индивидуально или в соавторстве: «Регуляция защитных функций организма», «Neurohumoral maintenance of Immune Homeostasis», «Гормоны и иммунная система», «Электрофизиологические феномены головного мозга в процессе иммунологических реакций», «Concluding Remarks. Cytokines and the Brain. Neuroimmune Biology», «Взаимодействие нервной и иммунной систем. Молекулярно-клеточные аспекты», «Cellular and molecular bases of changes to neuroimmune interactions in stress. Neuroscience and Behavioral Physiology», «Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. Медицинская иммунология», «Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных» и многие другие [2].

Е.А. Корнева — редактор журнала «Патогенез», была членом редколлегии журналов «Медицинский академический журнал», «Медицинская иммунология», «Клиническая патофизиология», «Цитокины и воспаление»; входила в состав редколлегии зарубежных журналов: «Advances in Neuroimmune Biology», «Integrative Immunobiology and Vaccines», «Brain, Behavior and Immunity», международного журнала «Нейроиммуномодуляция» (Neuroimmunomodulation) [2].

Елена Андреевна — почетный доктор Института экспериментальной медицины, почетный доктор Уральского федерального университета, почетный директор Фонда «Психонейроиммунология» (США); с 1993 по 1996 г. была почетным членом Международного научного общества по иммунореабилитации и Общества патофизиологов Японии, членом Нью-Йоркской академии наук. С 1989 г. — председатель комиссии «Иммунофизиология» при Научном совете РАМН по экспериментальной и прикладной физиологии, являлась председателем Санкт-Петербургского отделения Общества иммунологов, президентом Научного общества по нейроиммунологии и нейромодуляции [2].

Выдающиеся заслуги Е.А. Корневой получили всемирное признание. Она заслуженный деятель науки

Российской Федерации, награждена орденом «Знак Почета», орденом Дружбы, лауреат премии имени принца А.П. Ольденбургского, удостоена Золотой медали имени И.В. Давыдовского РАН (за серию работ «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при патологии»), знака «Отличник здравоохранения», юбилейной медали «300 лет Российской академии наук», золотой медали Российского иммунологического общества, отмечена дипломом Международного научного Общества по нейроиммунотерапии (ISNIM) за служение человечеству. Руководимая ею лаборатория удостоена Бронзового знака как показательная лаборатория мира [1, 2].

Достижения Е.А. Корневой и ее школы обуславливают возможность инновационного подхода к изучению механизмов участия мозга в регуляции функций иммунной системы и являются неоценимым вкладом в развитие современной медицинской науки. Выдающиеся труды Елена Андреевна признаны бесценными как в нашей стране, так и за рубежом.

*Отделение медицинских наук РАН, Секция медико-биологических наук и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Корнева,\\_Елена\\_Андреевна](https://ru.wikipedia.org/wiki/Корнева,_Елена_Андреевна)
2. Available from: <https://new.ras.ru/anniversary/akademik-korneva-elena-andreevna/>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Igor V. Reshetov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес**: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address**: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail**: reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код**: 3845-6604, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Дыгай Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Alexander M. Dygai**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: ombn.ramr@mail.ru, **SPIN-код**: 8070-3578, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-6286-5315>

**Усольцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [**Natalia I. Usoltseva**, MD, PhD]; **e-mail**: nusoltseva.ran@yandex.ru, **SPIN-код**: 4825-7848, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

**И.В. Решетов<sup>1</sup>, А.А. Ширяев<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова,  
Москва, Российская Федерация

## Ренат Сулейманович Акчурин



79

6 октября 2024 г. не стало выдающего советского и российского кардиохирурга, клинициста, педагога, ученого, развившего новые уникальные направления в восстановительной, сосудистой и кардиохирургии, заместителя генерального директора по хирургии, руководителя отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, профессора, академика РАН Рената Сулеймановича Акчурина. Жизненный путь Рената Сулеймановича насыщен выдающимися достижениями, а его мудрость и энергия вызывают восхищение. Блестящие научные и организаторские способности академика Р.С. Акчурина, высокий профессионализм, целеустремленность, трудолюбие на многие годы определили вектор развития отечественной медицинской науки. Его исследования и научные разработки существенно расширили возможности и улучшили результаты хирургических операций при лечении заболеваний сердца и сосудов, спасли жизнь тысячам пациентов. Впервые в СССР и в Европе Ренат Сулейманович использовал прецизионную микрохирургическую технику и операционный микроскоп для восстановления коронарных артерий. Р.С. Акчурин являлся выдающимся кардиохирургом, выполняющим все виды операций на сердце и сосудах. Под его руководством разрабатывались новые актуальные направления в кардиохирургии: пластика и шунтирование магистральных артерий при мультифокальном стенозирующем атеросклерозе, шунтирование коронарных артерий, в том числе с использованием в качестве шунтов внутренних грудных и других артерий, пластические и восстановительные операции на миокарде, клапанах сердца, крупных и мелких сосудах. В области сосудистой хирургии Р.С. Акчуриным разработаны восстановительные микрососудистые вмешательства на позвоночных, почечных артериях. В 1985–1986 гг. Р.С. Акчурин совместно с учеными—физиками из Академии наук исследовал первые отечественные образцы лазерных установок для удаления стенозирующих бляшек в сосудах. Им

впервые в СССР выполнены лазерные ангиопластики периферических, коронарных и почечных артерий. Совместно со специалистами Онкологического научного центра АМН им разработаны алгоритмы хирургического лечения онкологических больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Под руководством Р.С. Акчурина внедрены технологии микрохирургии коронарных артерий, разработаны микрохирургические инструменты для выполнения коронарного шунтирования, отработана методика операций прямой реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения с оригинальным стабилизатором миокарда «Космеля». Совместно с РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина внедрена методика хирургического лечения ишемической болезни сердца у онкологических больных, а также со стенозом аортального клапана, аневризмами различных отделов аорты и ее ветвей, разработан алгоритм обследования и лечения таких пациентов, определена хирургическая тактика; внедрена в клиническую практику операция оментопластики переднего средостения у больных, перенесших медиастинит после операций на «открытом» сердце; внедрена методика операции эндо-вентрикулопластики у больных с обширными рубцовыми поражениями миокарда. Совместно с КБ «Взлет» разработан первый отечественный аутогемотрансфузер «Агат» для сбора крови из операционной раны, приготовления эритроцитарной массы и возврата ее в реальном времени. Совместно с НИИ экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России проведен ряд реконструктивных операций на сердце в сочетании с клеточной терапией аутологичными стволовыми клетками (системно, интрамиокардиально). Внедрена методика сердечной ресинхронизирующей терапии, применяемой у больных с тяжелой сердечной недостаточностью различной этиологии; внедрено новое направление в хирургическом лечении заболеваний аортального клапана — эндоваскулярное про-



тезирование аортального клапана при приобретенном аортальном стенозе; внедрена эндоваскулярная методика в лечении аневризм грудной и брюшной аорты; освоено и внедрено новое направления сердечно-сосудистой хирургии — гибридные вмешательства при клапанной патологии сердца или атеросклеротическом поражении магистральных сосудов; разработана и усовершенствована методика ведения сложных хирургических вмешательств при сочетанных операциях на сердце и сосудистой системе у лиц преклонного возраста с сопутствующими (сахарный диабет, ХНЗЛ, ХПН и др.) заболеваниями; определена концепция преемственности подходов лечебно-диагностических, хирургических и реабилитационных мероприятий как неотъемлемая составляющая успешного высокотехнологичного лечения тяжелых больных.

Р.С. Акчурин вел большую научно-общественную работу, принимал участие во многих отечественных и международных научных конференциях и съездах, являлся инициатором создания российской секции ангиологов при Кардиологическом научном обществе, которая была включена в Международное общество ангиологов, избирался в Исполнительный комитет Международного общества ангиологов, был членом президиума Правления Российского научного общества сердечно-сосудистых хирургов, членом Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. В 2004–2006 гг. Р.С. Акчурин был избран президентом Международного общества хирургов им. М.Е. Дебейки.

Р.С. Акчурин многие годы руководил кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, является создателем общепризнанной кардиохирургической школы — под его руководством подготовлено и защищено 9 докторских и 36 кандидатских диссертаций. Ренат Сулейманович — автор более 900 научных работ, в том числе 29 монографий и глав в монографиях, 31 авторского свидетельства.

Благодаря своим выдающимся достижениям, профессионализму и опыту академик Акчурин признан во всем мире, был избран Президентом Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, являлся

экс-президентом и действительным членом научного совета Международного общества хирургов имени М. Дебейки, научного совета Всемирного общества ангиологов, Европейского общества сердечно-сосудистой хирургии.

Ренат Сулейманович являлся главным редактором журнала «Ангиология и сосудистая хирургия», членом редакционной коллегии «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Неотложная медицинская помощь», «Патология кровообращения», «Кардиологический вестник», «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия», «Евразийский кардиологический журнал», «Russian Electronic Journal of Radiology» (REJR).

Р.С. Акчурин — лауреат Государственной премии СССР и РФ, Премии Правительства РФ и Республики Татарстан, награжден орденом «Знак Почета» (1996), орденом Дружбы (2016), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2021), Большой золотой медалью им. Н.И. Пирогова РАН (2018), медалью РКО за выдающиеся достижения в развитии отечественной кардиологии (2018), золотой медалью им. Н.Н. Блохина (2021), Золотой медалью Е.И. Чазова (2024), многими иностранными орденами.

Академик Акчурин удостоен звания Почетный профессор ГУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Почетный профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Почетный член АН Республики Башкортостан, Почетный член АН Республики Татарстан, Почетный член Национальной АН Республики Казахстан, Почетный доктор ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Р.С. Акчурин являлся профессионалом высочайшего уровня, его вклад в современную сосудистую и кардиохирургию является бесценным, мнение и авторитет как хирурга, клинициста и ученого имели колоссальное значение и вес в хирургическом, кардиологическом и медицинском сообществе, у коллег и пациентов.

В своей яркой жизни, находясь на высоких постах, Ренату Сулеймановичу всегда удавалось оставаться в первую очередь врачом, блестящим хирургом, благодаря таланту которого были спасены жизни тысяч безмерно благодарных ему пациентов.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Ширяев Андрей Андреевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Andrey Shiryayev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** evsey101@mail.ru, **SPIN-код:** 8710-6679, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3325-9743>