

ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



1

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

---

# 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: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index.

Учредитель — Российская академия медицинских наук

**Главный редактор И.И. ДЕДОВ**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),  
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,  
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,  
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,  
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),  
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ**

---

# 2017/ТОМ 72/№ 1

---

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

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. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>  
e-mail: [vestnikramn@nczd.ru](mailto:vestnikramn@nczd.ru)

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly. Founded in 1946.*

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board (VAK).

The journal is indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index.

Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

**Editor-in-chief I.I. Dedov**

**EDITORIAL BOARD:**

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),  
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,  
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,  
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,  
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),  
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

**SCIENCE EDITOR:** A.A. KUBANOV

---

# 2017 / 72 (1)

---

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation  
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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 «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>  
e-mail: [vestnikramn@nczd.ru](mailto:vestnikramn@nczd.ru)

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 34, Mikluho-Maklaya st., Moscow, 117279

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
БИОХИМИИ**

*Е.И. Боровкова, Н.В. Антипова, Т.В. Корнеевко,  
М.И. Шахпаронов, И.М. Боровков*

Параоксоназа: универсальный фактор  
антиоксидантной защиты организма человека

*Е.С. Прокудина, Л.Н. Маслов, В.В. Иванов,  
И.Д. Беспалова, Д.С. Письменный, Н.С. Воронков*

Роль активных форм кислорода в патогенезе  
дисфункции адипоцитов при метаболическом  
синдроме: перспективы фармакологической  
коррекции

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
КЛЕТочНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И  
ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ**

*И.А. Васютин, А.В. Люндуп, А.З. Винаров,  
Д.В. Бутнару, С.Л. Кузнецов*

Реконструкция уретры с помощью технологий  
тканевой инженерии

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*А.А. Кorableва, Е.В. Юдина, Л.Е. Зиганшина*

Эффективность мероприятий по  
рациональному использованию антибиотиков в  
хирургических отделениях многопрофильного  
стационара: результаты 7-летнего  
фармакоэпидемиологического исследования

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ПЕДИАТРИИ**

*Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Сновская,  
И.Л. Митюшин, О.В. Кожевникова, А.С. Батырова*

Особенности диагностики аллергии у детей

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
РЕВМАТОЛОГИИ**

*К.А. Демьянова, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва,  
Л.В. Козлов, С.С. Андина, В.А. Юрова, А.М. Кучиева,  
С.В. Рощупкина, Е.М. Шилов*

Сравнительный анализ изменений в системе  
комплемента при катастрофическом  
антифосфолипидном синдроме и атипичном  
гемолитико-уремическом синдроме

**BIOCHEMISTRY:  
CURRENT ISSUES**

**5** *E.I. Borovkova, N.V. Antipova, T.V. Korneenko,  
M.I. Shakhparonov, I.M. Borovkov*

Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant  
Defense in Human Body

**11** *E.S. Prokudina, L.N. Maslov, V.V. Ivanov, I.D. Bespalova,  
D.S. Pismennyi, N.S. Voronkov*

The Role of Reactive Oxygen Species in the  
Pathogenesis of Adipocyte Dysfunction  
in Metabolic Syndrome.  
Prospects of Pharmacological Correction

**CELL TRANSPLANTOLOGY  
AND TISSUE ENGINEERING:  
CURRENT ISSUES**

**17** *I.A. Vasyutin, A.V. Lyundup, A.Z. Vinarov, D.V. Butnaru,  
S.L. Kuznetsov*

Urethra Reconstruction with Tissue-Engineering  
Technology

**HEALTH CARE MANAGEMENT:  
CURRENT ISSUES**

**26** *A.A. Korableva, E.V. Yudina, L.E. Ziganshina*

Efficacy of Management  
for Rational Use of Antibiotics in Surgical  
Departments at a Multi-Disciplinary Hospital:  
Results of a 7-year Pharmacoepidemiological  
Research

**PEDIATRICS:  
CURRENT ISSUES**

**33** *L.S. Namazova-Baranova, M.A. Snovskaya, I.L. Mitushin,  
O.V. Kozhevnikova, A.S. Batyrova*

Peculiarities of Allergy Diagnosis in Children

**RHEUMATOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

**42** *K.A. Demyanova, N.L. Kozlovskaya, L.A. Bobrova,  
L.V. Kozlov, S.S. Andina, V.A. Yurova, A.M. Kuchieva,  
S.V. Roshchupkina, E.M. Shilov*

Complement System Abnormalities  
in Patients with Atypical Hemolytic  
Uremic Syndrome and Catastrophic  
Antiphospholipid Syndrome

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАВМАТОЛОГИИ

*Д.С. Бобров, Л.Ю. Слияков, Н.В. Ригин*  
Перегрузочная метатарзалгия: патогенез,  
биомеханика и хирургическое лечение  
(аналитический обзор литературы)

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

*Л.Н. Маслов, Р.С. Карпов*  
Перспективы использования лигандов  
каннабиноидных рецепторов  
для лечения метаболического синдрома и  
атеросклероза: анализ экспериментальных и  
клинических данных

*И.Н. Тюренок, Д.А. Бакулин, Д.В. Куркин,  
Е.В. Волотова*  
Кардиоваскулярные эффекты  
инкретиномиметиков и их терапевтический  
потенциал

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.В. Низяева, Т.В. Сухачёва, Г.В. Куликова,  
М.Н. Наговицына, Н.Е. Кан, О.Р. Баев, С.В. Павлович,  
Р.А. Серов, А.И. ШчегOLEV, Р.А. Полтавцева*  
Морфологические особенности мезенхимальных  
клеток стромы ворсин хориона

### ЮБИЛЕИ

*О.П. Жирнов, Г.П. Георгиев*  
Д.И. Ивановский — первооткрыватель вирусов  
как новой формы биологической жизни

*Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова, Н.А. Горбачёв,  
П.Ф. Литвицкий*  
Александр Богданович Фохт —  
основоположник клинико-  
экспериментального направления в медицине  
(к 170-летию со дня рождения)

*Сергей Анатольевич Бойцов*  
*Виктор Александрович Тутельян*  
*Александр Николаевич Стрижакoв*

### TRAUMATOLOGY: CURRENT ISSUES

**53** *D.S. Bobrov, L.J. Slinjakov, N.V. Rigin*  
The Primary Metatarsalgia:  
Pathogenesis, Biomechanics  
and Surgical Treatment

### ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

**59** *L.N. Maslov, R.S. Karpov*  
Prospects for the Use of Cannabinoid  
Receptor Ligands for the Treatment  
of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis:  
Analysis of Experimental  
and Clinical Data

**66** *I.N. Tyurenkov, D.A. Bakulin, D.V. Kurkin,  
E.V. Volotova*  
Cardiovascular Effects  
of Incretin-Based Therapies and Their  
Therapeutic Potential

### ORIGINAL STUDIES

**76** *N.V. Nizyaeva, T. V. Sukhacheva, G.V. Kulikova,  
M.N. Nagovitsyna, N.E. Kan, O.R. Baev, S.V. Pavlovich,  
R.A. Serov, A.I. Shchegolev, R.A. Poltavtseva*  
Morphological Features of Mesenchymal Stroma Cells  
of Chorionic Villi

### ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

**84** *O.P. Zhirnov, G.P. Georgiev*  
D.I. Ivanovsky — A Pioneer Discover of Viruses,  
As A New Form of Biological Life

**87** *L.D. Maltseva, O.L. Morozova, N.A. Gorbachev,  
P.F. Litvitskiy*  
Alexandr Bogdanovich Fokht —  
The Founder of Clinical-Experimental  
Approach in Medicine  
(in Honor of 170th Year Anniversary)

**96** *Sergei Anatol'evich Boitsov*

**98** *Viktor Aleksandrovich Tutel'yan*

**99** *Aleksandr Nikolaevich Strizhakov*

DOI: 10.15690/vramn764

Е.И. Боровкова<sup>1</sup>, Н.В. Антипова<sup>2, 4</sup>, Т.В. Корнеев<sup>2</sup>, М.И. Шахпаронов<sup>2</sup>, И.М. Боровков<sup>3</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека

Параоксоназы (PON) — это семейство ферментов, обладающих широкой специфичностью и каталитической универсальностью. В настоящее время открыты три представителя семейства — PON1, PON2, PON3. Первые и третьи связаны с липопротеинами высокой плотности и циркулируют в плазме крови. Основной их функцией является предотвращение окисления липопротеинов, уменьшение образования липидных пероксидов и снижение риска развития атеросклероза. PON2 является внутриклеточным ферментом: обнаружен во многих тканях организма, включая печень, легкие, трахею, почки, сердце, поджелудочную железу, тонкий кишечник, мышцы, семенники и эндотелиальные клетки. PON2 также присутствует в дофаминергических областях головного мозга и в астроцитах. На субклеточном уровне PON2 локализуется в митохондриях, в которых предотвращает накопление триглицеридов и тем самым препятствует развитию окислительного стресса. PON3 — последняя из открытых параоксоназ — обладает самой выраженной антиоксидантной активностью. PON3 обнаружена в клетках кожи, слюнных железах, железистом эпителии желудка и кишечника, в эндометрии, гепатоцитах, клетках поджелудочной железы, сердце, жировой ткани и в легочном эпителии. Доказано антиоксидантное, противовоспалительное и противомикробное действие PON3. Экспрессия PON3 уменьшает образование атеросклеротических бляшек и препятствует развитию ожирения. Концентрация PON3 увеличивается при онкологических заболеваниях, повышая сопротивление опухолевых клеток к окислительному стрессу и апоптозу. В обзоре представлена информация о физиологической роли параоксоназ, а также их участии в развитии заболеваний, ассоциированных с окислительным стрессом (атеросклероз, эндометриоз, болезнь Паркинсона, цирроз печени, бактериальные, вирусные инфекции и опухолевые процессы).

**Ключевые слова:** параоксоназа, атеросклероз, окислительный стресс, эндометриоз, инфекционные заболевания.

(Для цитирования: Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В., Шахпаронов М.И., Боровков И.М. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):5–10. doi: 10.15690/vramn764)

E.I. Borovkova<sup>1</sup>, N.V. Antipova<sup>2, 4</sup>, T.V. Korneenko<sup>1</sup>, M.I. Shakhparonov<sup>1</sup>, I.M. Borovkov<sup>3</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> RUDN University, Moscow, Russian Federation

## Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body

The paraoxonase (PON) gene family includes three members: PON1, PON2, and PON3 aligned in tandem on chromosome 7 in humans. All PON proteins share considerable structural homology and have the capacity to protect cells from oxidative stress; therefore, they have been implicated in the pathogenesis of several inflammatory diseases, particularly atherosclerosis. Increased production of reactive oxygen species as a result of decreased activities of mitochondrial electron transport chain complexes plays a role in the development of many inflammatory diseases, including atherosclerosis. PON1 and PON3 proteins can be detected in plasma and reside in the high-density lipoprotein fraction and protect against oxidative stress by hydrolyzing certain oxidized lipids in lipoproteins, macrophages, and atherosclerotic lesions. Paraoxonase 2 (PON2) possesses antiatherogenic properties and is associated with lower ROS levels. PON2 is involved in the antioxidative and anti-inflammatory response in intestinal epithelial cells. In contrast to PON1 and PON3, PON2 is cell-associated and is not found in plasma. It is widely expressed in a variety of tissues, including the kidney, and protects against cellular oxidative stress. Overexpression of PON2 reduces oxidative status, prevents apoptosis in vascular endothelial cells, and inhibits cell-mediated low density lipoprotein oxidation. PON2 also inhibits the development of atherosclerosis, via mechanisms involving the reduction of oxidative stress. In this review we explore the physiological roles of PON in disease development and modulation of PONs by infective (bacterial, viral) agents.

**Key words:** paraoxonase, atherosclerosis, oxidative stress, endometriosis, infectious diseases.

(For citation: Borovkova EI, Antipova NV, Korneenko TV, Shakhparonov MI, Borovkov IM. Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):5–10. doi: 10.15690/vramn764)

## Введение

Свободно-радикальное окисление — это универсальный механизм, необходимый для осуществления физиологических процессов в организме, таких как апоптоз, элиминация ксенобиотиков, предупреждение злокачественной трансформации клеток, моделирование активности ферментов дыхательной цепи в митохондриях, пролиферация, дифференцировка клеток и транспорт ионов. Состояние тканей, которое характеризуется избыточным образованием свободных радикалов, называется окислительным стрессом. Регулирует активность процессов окислительного стресса система антиоксидантной защиты, одним из факторов которой является фермент параоксоназа [1].

Параоксоназы — это семейство ферментов, представленное тремя членами — PON1, PON2 и PON3 [1–3]. PON регулирует клеточные процессы за счет воздействия на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR — ядерные рецепторы, играющие роль в регуляции клеточной дифференцировки, развития и обмена веществ). Гены *PON1* и *PON3* присутствуют практически во всех клетках организма человека, а сами ферменты циркулируют в плазме в состоянии, связанном с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). PON2 является внутриклеточным ферментом и не обнаруживается в плазме [4, 5].

## Семейство параоксоназ: структура и функции

### *PON1*

В настоящее время лучше всего изучена параоксоназа 1 (*PON1*), которая представляет собой белок, состоящий из 354 аминокислот с молекулярной массой 43 кДа [5]. *PON1* гидролизует широкий спектр субстратов, включая сложные эфиры, лактоны, фосфорорганические соединения, липопероксиды, эфиры эстрогена, многочисленные экзогенные и эндогенные сложные эфиры и циклические карбонаты [6–8].

*PON1* синтезируется в печени и секретируется в кровотоке, где почти полностью находится в связанном с ЛПВП состоянии благодаря N-концевому гидрофобному сигнальному пептиду [8]. Связь с ЛПВП необходима для стабильности фермента и моделирования его активности [9].

*PON1* играет важную физиологическую роль в метаболизме липидов и профилактике атеросклероза. Она заключается в защите липопротеинов высокой и низкой плотности от окисления и в снижении риска развития атеросклеротических повреждений.

*PON1* может обратно связываться с фосфорорганическими субстратами и гидролизовать их, тем самым предотвращая их действие на органические эстеразы (псевдохолинэстераза и ацетилхолинэстераза в синапсах и нервно-мышечных соединениях), являясь таким образом основным средством защиты эндотелия сосудов и клеток нервной системы от органофосфатов и радикалов кислорода [8].

*PON1* защищает от перекисного окисления липидов путем разрушения специфических холестеринных эфиров и фосфолипидов, содержащихся в окисленных липопротеинах [9]. Экспериментальные исследования на животных показали, что *PON1* гидролизует окисленные липиды и выступает в качестве фермента-антиоксиданта. Снижение в сыворотке крови активности *PON1*

сопровождается увеличением окислительного стресса и риска развития атеросклероза. *PON1*, в свою очередь, инактивируется окисленными липидами [10].

ЛПВП способны защитить эндотелиальные клетки от цитотоксических эффектов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) за счет подавления процессов перекисного окисления последних благодаря ферментативному гидролизу фосфолипидных гидроксилов. Именно за счет активности *PON* снижается поглощение макрофагами ЛПНП и предотвращается их цитотоксическое действие на клетки [10, 11].

В сыворотке концентрация *PON1* коррелирует с уровнем холестерина в составе ЛПВП и концентрацией апо-липопротеина 1 [12], поэтому достаточная продукция параоксоназы ассоциирована со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Активность *PON1* снижается под действием негенетических (курение, употребление алкоголя, диета) и генетических факторов (полиморфизм гена). Выявлена корреляционная зависимость частоты развития атеросклероза и ишемической болезни сердца с курением, а также с употреблением жирной пищи за счет снижения концентрации и активности *PON1* [12].

### *PON2*

*PON2* по свойствам является лактоназой, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и в отличие от других параоксоназ обнаруживается в тканях головного мозга. Самые высокие концентрации *PON2* выявлены в дофаминергических нейронах и в астроцитах. *PON1* и *PON3* синтезируются главным образом в клетках печени и циркулируют в крови с ЛПВП, но *PON2* является внутриклеточным ферментом и не присутствует в плазме [4, 14, 15].

На субклеточном уровне *PON2* локализуется главным образом в митохондриях, в которых предотвращает развитие окислительного стресса [16].

*PON2* обнаружена во многих тканях организма, включая печень, легкие, почки, сердце, поджелудочную железу, тонкий кишечник, мышцы, семенники, эндотелиальные клетки [17]. В желудочно-кишечном тракте *PON2* способствует сохранению целостности эпителиальной стенки за счет подавления процессов окисления и воспаления [18]. Отсутствие или снижение уровня *PON2* значительно повышает восприимчивость тканей к действию радикалов кислорода. Было показано, что продукция *PON2* отличается в мужском и женском организме [19]. Выявлено, что у самок мышей во всех тканях отмечается более высокая концентрация *PON2*, чем у самцов [20]. Возможным объяснением является стимулирующее действие эстрадиола на экспрессию *PON2* и в связи с этим большая устойчивость женского организма к окислительному стрессу.

*PON2* поддерживает важнейшие клеточные функции, однако до сих пор не известны физиологические субстраты и молекулярные механизмы, посредством которых он обеспечивает защиту от окислительного стресса. Выдвинуто предположение, что это происходит за счет лактоназной активности фермента, регулирующего апоптоз и выраженность окислительного стресса. В ряде экспериментальных исследований на мышах было доказано, что изменение продукции и активности *PON2* увеличивает вероятность развития болезни Паркинсона [19–21], а нормализация лактоназной активности может привести к снижению окислительного стресса [4, 22].

*PON2* является антагонистом окислительного стресса в эндотелиальных клетках [23, 24], клетках карциномы

легких [25], эпителиальных клетках кишечника и макрофагах [26]. Эти антиоксидантные эффекты PON2 играют важную роль в предотвращении атеросклеротического процесса и апоптоза [27–29]. В ряде клеток PON2 находится в связанном с коэнзимом Q10 состоянии и препятствует развитию митохондриальной дисфункции [30–32].

### PON3

PON3 обладает более выраженной антиоксидантной активностью, чем PON1 [7, 14, 33]. PON3 обнаружена в коже, слюнных железах, железистом эпителии желудка и кишечника, эндометрии, гепатоцитах, клетках поджелудочной железы, сердце, жировой ткани и в легочном эпителии [34–38]. В настоящее время доказано антиоксидантное, противовоспалительное и противомикробное действие PON3, осуществляемое за счет блокирования кворумзависимых систем бактерий [30].

Избыточное образование PON3 происходит при опухольной трансформации клеток, что обеспечивает их устойчивость к оксидативному стрессу и снижает апоптоз атипичных клеток [39–41].

### PON в женском организме

В процессе исследования функций параоксоназ, было отмечено, что у самок мышей продукция данного фермента достоверно выше, нежели у самцов. Очередное исследование в этом направлении позволило доказать, что экспрессия PON2 в женском организме стимулируется эстрадиолом. Именно с этим связаны большая устойчивость организма женщин к оксидативному стрессу и меньшая частота развития у них сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [7, 36].

В настоящее время именно оксидативный стресс рассматривается в качестве пускового механизма развития таких заболеваний, как эндометриоз, спаечный процесс, миома матки и преэклампсия [36, 37].

Согласно последним публикациям, наибольший интерес представляет изучение процессов оксидативного стресса в развитии эндометриоза и преэклампсии.

Наибольшее количество работ посвящено эндометриозу. При наружном генитальном эндометриозе происходит активация макрофагов в брюшной полости, что способствует увеличению производства активных форм кислорода, развитию окислительного стресса, активации перекисного окисления липидов и увеличению количества продуктов их деградации. В процессе расщепления окисленных липидов образуется малоновый диальдегид, запускающий антигенный ответ с выработкой антител. Этот процесс приводит к окислительному повреждению эритроцитов и перитонеальных клеток эндометрия, которые в свою очередь активируют мононуклеарные фагоциты и способствуют дальнейшему окислительному повреждению брюшины и органов малого таза. Окислительный стресс также повреждает мезотелиальные клетки, способствуя образованию адгезионных участков, прогрессированию эндометриоза и развитию спаечного процесса [38].

У пациенток с эндометриозом сывороточный уровень PON1 значительно превышает показатели у здоровых женщин. Однако не выявлено корреляции уровня PON1 с тяжестью и распространенностью процесса [37, 38, 42].

Преэклампсия — это осложнение второй половины беременности, основы развития которой закладываются с самых ранних этапов гестационного периода. Основной теорией патогенеза преэклампсии является недо-

статочность инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии с неполной их гестационной трансформацией. Данное состояние приводит к нарушению формирования плацентарного ложа и циркуляторно-гипоксическим изменениям в нем. Снижение притока кислорода активирует процессы перекисного окисления липидов и интенсивности окислительного стресса в плацентарной ткани [28].

Повышенное образование в ткани плаценты супероксидных анионов сопровождается активацией в макрофагах и нейтрофилах ферментов и значительным увеличением мощного прооксиданта — пероксинитрита. Пероксинитрит в высоких концентрациях обладает цитотоксическим действием и может быть причиной окислительного повреждения белков, липидов и ДНК. Взаимодействие пероксинитрита с липидами приводит к образованию пероксидов, малондиальдегида и продуктов перекисного окисления липидов, а неферментная пероксидация арахидоновой кислоты — к образованию F<sub>2</sub>-изопростаноидов, уровень которых может служить индикатором активности процессов перекисного окисления липидов [23, 28]. Повышение продукции малондиальдегида и F<sub>2</sub>-изопростана отмечено как в плацентарной ткани, так в плазме крови и моче женщин с преэклампсией.

Прямое повреждающее действие окислительного стресса на белки приводит к образованию избыточного количества протеиновых карбониллов, которые служат дополнительными биомаркерами окислительного стресса. Высокие уровни протеиновых карбониллов в плаценте и децидуальной ткани выявлены у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией, а также при развитии HELLP-синдрома (от Hemolysis — гемолиз; ELevated liver enzymes — повышение активности ферментов печени; Low Platelet count — тромбоцитопения) [28].

Образование продуктов перекисного окисления липидов при преэклампсии, как полагают, начинается в плаценте вследствие сверхпродукции супероксидных анионов, которые после быстрой реакции с NO образуют пероксинитриты. Выраженность процессов оксидативного стресса коррелирует со снижением активности системы антиоксидантной защиты, в частности со снижением продукции параоксоназ [24, 28]. В настоящее время разрабатываются диагностические панели, на основании которых возможно было бы прогнозировать развитие преэклампсии по результатам исследования в первом триместре беременности.

### PON и инфекционные заболевания

Одной из интересных физиологических функций всех трех PON является их способность к гидролизу и инаktivации кворумзависимых систем бактерий с помощью лактоназной активности. Молекулы (ацилированные лактоны гомосерина) кворумзависимых систем бактерий, секретируемые грамотрицательными бактериями, необходимы для регуляции образования бактериальной биопленки и секреции факторов вирулентности [34]. PON2 обладает самой высокой активностью против факторов кворумзависимых систем [25, 34, 43]. Блокируя образование биопленок, PON препятствует хронизации инфекционного процесса и способствует антигенному распознаванию и элиминации бактериальных агентов. PON2 выполняет эти функции на клеточном уровне, в то время как PON1 и PON3 действуют в системе кровообращения [44, 45].



Экспериментальные исследования показали, что активность PON1 изменяется при развитии острой фазы воспаления. Введение мышам липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий на 50% снижает продукцию PON1 путем ингибирования PPAR-альфа и увеличения уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$  и 6 [25, 34].

При развитии сепсиса концентрация PON1 в крови прогрессивно снижается в течение 24 ч, имеет прямую корреляцию с тяжестью заболевания и обратную — с уровнем С-реактивного белка [42]. Подобные изменения концентрации PON были выявлены у людей на фоне сепсиса, туберкулеза, при инфицировании *Helicobacter pylori* и *Chlamydia* [42–44].

Параоксоназа напрямую не приводит к гибели бактерий, но создает условия для их распознавания и лизиса клетками иммунной системы [45]. При воздействии вирусных агентов концентрация и активность параоксоназа в сыворотке резко снижается. Экспериментальные исследования показали, что интраназальное введение вируса гриппа приводит к значительному снижению активности параоксоназы с пиком на 7-й день после заражения [45, 46].

Высказываются предположения, что PON1 необходима для защиты клеток печени от цитотоксического действия вирусных частиц и свободных радикалов. При поражении печени вирусом гепатита С у 80% пациентов заболевание переходит в хроническую форму с потенциальной возможностью прогрессирования до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [47]. Данные процессы связаны с развитием окислительного стресса, накоплением окислителей, индукцией образования активных форм кислорода и азота, митохондриальной дисфункцией и снижением антиоксидантной способности клеток [48].

Исследование, проведенное Е.М. Али и соавт. [49], подтвердили, что у больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени значительно снижен уровень PON1 и повышена активность миелопероксидазы. С другой стороны, у больных с хроническим вирусным гепатитом С концентрация в сыворотке PON3 значительно превышает показатели у здоровых людей и коррелирует с выраженностью перипортальных изменений и уровнем маркеров антиапоптоза [50].

При заражении вирусом гепатита В снижение параоксоназной активности отмечено только у пациентов с его хроническим активным течением и объясняется изменением синтеза и концентрации в крови ЛПВП [51–53].

Интересные и противоречивые данные получены при исследовании концентрации параоксоназа на фоне ВИЧ-инфекции. В крови у пациентов было отмечено повышение уровня С-реактивного белка, молекул клеточной адгезии, ЛПНП, холестерина и триглицеридов на фоне значительного снижения активности и концентрации PON1 [54–56]. Кроме того, доказана положительная корреляция между сывороточным уровнем PON1, количеством CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина [57].

В отличие от PON1, у пациентов с ВИЧ-инфекцией активность PON2 и PON3 возрастает примерно в 3 раза, что отражает общую напряженность системы антиоксидантной защиты на фоне системной вирусной инфекции [58, 59].

## Заключение

Согласно имеющимся знаниям, в основе развития большинства заболеваний лежит оксидативный стресс, который связан с избыточным образованием свободных радикалов и их повреждающим действием на клетки. Активность свободных радикалов ограничивается антиоксидантами, разрывающими цепи молекул при реакциях свободно-радикального окисления и разрушающими молекулы перекисей. Одним из ферментов, способных нейтрализовать свободные радикалы кислорода, является параоксоназа.

Доказано, что семейство параоксоназ играет важную физиологическую роль в метаболизме липидов и профилактике атеросклероза. Снижение в сыворотке крови активности PON сопровождается увеличением выраженности окислительного стресса и повышением риска развития не только сосудистых и обменных нарушений, но и ряда гинекологических, акушерских и опухолевых заболеваний.

Наиболее изучен механизм оксидативного стресса и реализации антиоксидантной защиты на уровне эндотелиальной клетки в процессе развития атеросклероза. На основании полученных экспериментальных данных становится все более очевидным, что сывороточная параоксоназа участвует в процессе ангиопротекции за счет снижения перекисного окисления липидов при различных заболеваниях с воспалительным компонентом. Физиологическая роль параоксоназы связана с ее способностью ингибировать окисление ЛПНП и стимулировать удаление холестерина из макрофагов. Снижение продукции параоксоназа, по аналогии с атеросклерозом, было продемонстрировано при ожирении, сахарном диабете и ряде инфекционных и гинекологических заболеваний, косвенно подтверждая значимость оксидативного стресса в их патогенезе.

Опубликовано достаточно информации о роли генетических факторов, особенностях питания, образа жизни и воздействии ряда фармакологических препаратов на модулирование продукции и активности PON в лабораторных условиях. Но практически нет исследований регуляторных путей, которые функционируют в организме человека и приводят к активации или подавлению выработки PON. Требуется проведение базовых и правильно спланированных клинико-эпидемиологических исследований для уточнения всех возможных функций PON. Разработка методов моделирования активности системы антиоксидантной защиты позволит внедрить эффективные методы первичной профилактики и терапии обменных, пролиферативных и хронических заболеваний.

## Источник финансирования

Работа выполнена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (грант № 16-14-10335).

## Конфликт интересов

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jaouad LC, de Guise C, Berrougui H, et al. Age-related decrease in high-density lipoproteins antioxidant activity is due to an

alteration in the PON1's free sulfhydryl groups. *Atherosclerosis*. 2006;185(1):191–200. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.012

2. Rodríguez-Sanabria F, Rull A, Beltrán-Debón R, et al. Tissue distribution and expression of paraoxonases and chemokines in mouse: the ubiquitous and joint localisation suggest a systemic and coordinated role. *J Mol Histol.* 2010;41(6):379–386. doi: 10.1007/s10735-010-9299-x
3. Furlong CE. *Paraoxonases: an historical perspective.* In: Mackness B, Mackness M, Aviram M, Paragh G, editors. *The paraoxonases: their role in disease development and xenobiotic metabolism.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2008. p. 3–31.
4. Teiber JF, Draganov DI, La Du BN, et al. Lactonase and lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1) and rabbit serum PON3. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(6):887–896. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00401-5.
5. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, et al. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 2006;281(11):7657–7665. doi: 10.1074/jbc.m512595200.
6. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis.* 2005;180(1):55–61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.009.
7. Rajković Grdić M, Rumora L, Barišić K. The paraoxonase 1, 2, and 3 in humans. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21(2):122–30. doi: 10.11613/bm.2011.020.
8. Fuhrman B, Gantman A, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) deficiency in mice is associated with reduced expression of macrophage SR-BI and consequently the loss of HDL cytoprotection against apoptosis. *Atherosclerosis.* 2010;211(1):61–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.025.
9. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA.* 2008;299(11):1265–1267. doi: 10.1001/jama.299.11.1265
10. Rosenblat M, Volkova N, Ward J, et al. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):49–56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.054.
11. Coombes RH, Crow JA, Daill MB, et al. Relationship of human paraoxonase-1 serum activity and genotype with atherosclerosis in individuals from the Deep South. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(12):867–875. doi: 10.1097/fpc.0b013e32834cebc6.
12. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69(4):541–550. doi: 10.1016/j.bcp.2004.08.027.
13. Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, et al. Paraoxonase 1: genetics and activities during aging. *Rejuvenation Res.* 2008;11(1):113–127. doi: 10.1089/rej.2007.0582.
14. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(4):542–547. doi: 10.1161/01.atv.21.4.542.
15. Giordano G, Cole TB, Furlong CE, Costa LG. Paraoxonase 2 (PON2) in the mouse central nervous system: a neuroprotective role? *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;256(3):369–378. doi: 10.1016/j.taap.2011.02.014.
16. Rosenblat M, Coleman R, Reddy ST, et al. Paraoxonase 2 attenuates macrophage triglyceride accumulation via inhibition of diacylglycerol acyltransferase 1. *J Lipid Res.* 2009;50(5):870–879. doi: 10.1194/jlr.m800550-jlr200.
17. Meilin E, Aviram M, Hayek T. Paraoxonase 2 (PON2) decreases high glucose-induced macrophage triglycerides (TG) accumulation, via inhibition of NADPH-oxidase and DGAT1 activity: studies in PON2-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):390–395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.057.
18. Marsillach J, Mackness B, Mackness M, et al. Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1, 2, and 3 expression in normal mouse tissues. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(2):146–157. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.023.
19. Precourt LP, Seidman E, Delvin E, et al. Comparative expression analysis reveals differences in the regulation of intestinal paraoxonase family members. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(7):1628–1637. doi: 10.1016/j.biocel.2009.02.013.
20. Levy E, Trudel K, Bendayan M, et al. Biological role, protein expression, subcellular localization, and oxidative stress response of paraoxonase 2 in the intestine of humans and rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(6):G1252–1261. doi: 10.1152/ajpgi.00369.2007.
21. Godeiro C Jr, Aguiar PM, Felicio AC, et al. PINK1 polymorphism IVS1-7 A→G, exposure to environmental risk factors and anticipation of disease onset in Brazilian patients with early-onset Parkinson's Disease. *Neurosci Lett.* 2010;469(1):155–158. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.064.
22. Sanyal J, Chakraborty DP, Sarkar B, et al. Environmental and familial risk factors of Parkinsons disease: case-control study. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(5):637–642. doi: 10.1017/s0317167100010829.
23. Altenhofer S, Witte I, Teiber JF, et al. One enzyme, two functions: PON2 prevents mitochondrial superoxide formation and apoptosis independent from its lactonase activity. *J Biol Chem.* 2010;285(32):24398–24403. doi: 10.1074/jbc.m110.118604.
24. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, et al. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation.* 2007;115(15):2055–2064. doi: 10.1161/circulationaha.106.681700.
25. Horke S, Witte I, Altenhöfer S, et al. Paraoxonase 2 is down-regulated by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone and attenuates oxidative stress induced by pyocyanin. *Biochem J.* 2010;426(1):73–83. doi: 10.1042/bj20091414.
26. Devarajan A, Bourquard N, Hama S, et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(3):341–351. doi: 10.1089/ars.2010.3430.
27. Higgins GC, Beart PM, Shin YS, et al. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 2:S453–473. doi: 10.3233/JAD-2010-100321.
28. Burton G, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(6):342–352. doi: 10.1016/j.jsg.2004.03.003.
29. Bourquard N, Ng CJ, Reddy ST. Impaired hepatic insulin signalling in PON2-deficient mice: a novel role for the PON2/apoE axis on the macrophage inflammatory response. *Biochem J.* 2011;436(1):91–100. doi: 10.1042/bj20101891.
30. Schweikert EM, Amort J, Wilgenbus P, et al. Paraoxonases-2 and -3 are important defense enzymes against *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors due to their anti-oxidative and anti-inflammatory properties. *J Lipids.* 2012;2012:1–9. doi: 10.1155/2012/352857.
31. Costa LG, de Laat R, Dao K, et al. Paraoxonase-2 (PON2) in brain and its potential role in neuroprotection. *Neurotoxicology.* 2014;43:3–9. doi: 10.1016/j.neuro.2013.08.011.
32. Ng CJ, Bourquard N, Hama SY, et al. Adenovirus-mediated expression of human paraoxonase 3 protects against the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1368–1374. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.134189.
33. Marsillach J, Mackness B, Mackness M, et al. Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1, 2, and 3 expression in normal mouse tissues. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(2):146–157. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.023.
34. Camps J, Pujol I, Ballester F, et al. Paraoxonases as potential antibiofilm agents: their relationship with quorum-sensing signals in Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1325–1331. doi: 10.1128/AAC.01502-10.
35. Butorac D, Celap I, Kačkov S, et al. Paraoxonase 1 activity and phenotype distribution in premenopausal and postmenopausal women. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(2):273–280. doi: 10.11613/bm.2014.030.
36. Andrade AZ, Rodrigues JK, Dib LA, et al. [Serum markers of oxidative stress in infertile women with endometriosis. (In Portuguese).] *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(6):279–285. doi: 10.1590/s0100-72032010000600005.
37. Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, et al. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(2):75–81. doi: 10.1080/09513590802485012.

38. Bragatto FB, Barbosa CP, Christofolini DM, et al. There is no relationship between Paraoxonase serum level activity in women with endometriosis and the stage of the disease: an observational study. *Reprod Health*. 2013;10:32. doi: 10.1186/1742-4755-10-32.
39. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, et al. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*. 2005;46(6):1239–1247. doi: 10.1194/jlr.M400511-JLR200.
40. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):858–867. doi: 10.1160/TH11-06-0392.
41. Han CY, Chiba T, Campbell JS, et al. Reciprocal and coordinate regulation of serum amyloid A versus apolipoprotein A-I and paraoxonase-1 by inflammation in murine hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1806–1813. doi: 10.1161/01.ATV.0000227472.70734.ad.
42. Draganov D, Teiber J, Watson C, et al. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis. *Adv Exp Med Biol*. 2010;660:89–97. doi: 10.1007/978-1-60761-350-3\_9.
43. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med*. 2010;10(1):21–25. doi: 10.1007/s10238-009-0059-8.
44. Campbell LA, Yaraei K, Van Lenten B, et al. The acute phase reactant response to respiratory infection with Chlamydia pneumoniae: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Microbes Infect*. 2010;12(8–9):598–606. doi: 10.1016/j.micinf.2010.04.001.
45. Choi J, Ou JH. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(5):G847–G851. doi: 10.1152/ajpgi.00522.2005.
46. Kim JB, Xia YR, Romanoski CE, et al. Paraoxonase-2 modulates stress response of endothelial cells to oxidized phospholipids and a bacterial quorum-sensing molecule. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(11):2624–2633. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.232827.
47. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117(2):49–65. doi: 10.1042/CS20080631.
48. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S. Hepatitis C virus, oxidative stress and steatosis: current status and perspectives. *Curr Mol Med*. 2011;11(5):373–390. doi: 10.2174/156652411795976592.
49. Ali EM, Shehata HH, Ali-Labib R, Esmail Zahra LM. Oxidant and antioxidant of arylesterase and paraoxonase as biomarkers in patients with hepatitis C virus. *Clin Biochem*. 2009;42(13–14):1394–1400. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.007.
50. García-Heredia A, Marsillach J, Aragonès G, et al. Serum paraoxonase-3 concentration is associated with the severity of hepatic impairment in patients with chronic liver disease. *Clin Biochem*. 2011;44(16):1320–1324. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.08.003.
51. Duygu F, Tekin Koruk S, Aksoy N. Serum paraoxonase and arylesterase activities in various forms of hepatitis B virus infection. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(5):311–316. doi: 10.1002/jcla.20473.
52. Schulpis KH, Barzeliotou A, Papadakis M, et al. Maternal chronic hepatitis B virus is implicated with low neonatal paraoxonase/arylesterase activities. *Clin Biochem*. 2008;41(4–5):282–287. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.10.013.
53. Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, Sesma L, et al. Oxidation of specific methionine and tryptophan residues of apolipoprotein A-I in hepatocarcinogenesis. *Proteomics*. 2005;5(18):4964–4972. doi: 10.1002/pmic.200500070.
54. Dubé MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation*. 2008;118(2):36–40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189625.
55. Rose H, Woolley I, Hoy J, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*. 2006;55(1):90–95. doi: 10.1016/j.metabol.2005.07.012.
56. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):175–181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.024.
57. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*. 2005;179(1):69–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.028.
58. Yuan J, Devarajan A, Moya-Castro R, et al. Putative innate immunity of antiatherogenic paraoxonase-2 via STAT5 signal transduction in HIV-1 infection of hematopoietic TF-1 cells and in SCID-hu mice. *J Stem Cells*. 2010;5(1):43–48. doi: jsc.2010.5.1.43.
59. Aragonès G, García-Heredia A, Guardiola M, et al. Serum paraoxonase-3 concentration in HIV-infected patients. Evidence for a protective role against oxidation. *J Lipid Res*. 2012;53(1):168–174. doi: 10.1194/jlr.P018457.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Боровкова Екатерина Игоревна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: Katyankitina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7140-262X>, SPIN-код: 8897-8605

**Антипова Надежда Викторовна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии РУДН  
 Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, тел.: +7 (495) 330-65-74, e-mail: nadine.antipova@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5799-7767>

**Корнеева Татьяна Васильевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»  
 Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, тел.: +7 (495) 330-65-56, e-mail: tvkorn@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6168>

**Шахпаронов Михаил Иванович**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»  
 Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, тел.: +7 (495) 330-65-74, e-mail: shakhparonov@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-8067>

**Боровков Иван Максимович**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: bigchanc97@gmail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2017-8047>, SPIN-код: 4744-1115

DOI: 10.15690/vramn798

Е.С. Прокудина<sup>1</sup>, Л.Н. Маслов<sup>1</sup>, В.В. Иванов<sup>2</sup>, И.Д. Беспалова<sup>2</sup>,  
Д.С. Письменный<sup>1</sup>, Н.С. Воронков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии  
ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,  
Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

# Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции

Установлено, что окислительный стресс вызывает инсулинорезистентность адипоцитов, способствует увеличению секреции адипоцитами лептина, IL6, TNFα. Под действием активных форм кислорода снижается секреция адипоцитами адипонектина. Метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани, с одной стороны, за счет увеличения продукции активных форм кислорода НАДФН-оксидазой, а с другой — вследствие снижения антиоксидантной защиты адипоцитов. Установлено, что ожирение само по себе может вызывать окислительный стресс. В патогенезе окислительного стресса адипоцитов важную роль играет хронический стресс, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, ангиотензин II, TNFα. Средством выбора при лечении инсулинорезистентности остается метформин. Получены положительные результаты при лечении метаболического синдрома лозартаном. Антиоксиданты и флавоноиды оказывают положительное влияние на течение экспериментального метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, окислительный стресс, адипоциты.

(Для цитирования: Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Беспалова И.Д., Письменный Д.С., Воронков Н.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):11–16. doi: 10.15690/vramn798)

11

## Актуальность

Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, которое, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], характеризуется ожирением, инсулинорезистентностью, повышенным артериальным давлением, дислипидемией, микроаль-

буминурией. Кроме того, для пациентов с МС в 4 раза повышен риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Метаболический синдром широко распространен и в развитых, и в развивающихся странах. Так, в США этот синдром встречается у 33% взрослого населения [3], в Германии — у 19,4% женщин и 30,2% мужчин [4]. В Бразилии это нарушение обмена веществ

E.S. Prokudina<sup>1</sup>, L.N. Maslov<sup>1</sup>, V.V. Ivanov<sup>2</sup>, I.D. Bespalova<sup>2</sup>,  
D.S. Pismennyi<sup>1</sup>, N.S. Voronkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Adipocyte Dysfunction in Metabolic Syndrome. Prospects of Pharmacological Correction

It is established that oxidative stress induces insulin resistance of adipocytes, increases secretion leptin, IL-6, TNF-α by adipocytes. Adiponectin secretion by adipocytes is reduced after the action of reactive oxygen species. Metabolic syndrome contributes to oxidative stress in adipose tissue, on the one hand due to the activation of production of reactive oxygen species by adipocyte NADPH-oxidase, and on the other hand by reducing the antioxidant defense adipocytes. It is found that obesity itself can induce oxidative stress. Chronic stress, glucocorticoids, mineralocorticoids, angiotensin-II, TNF-α play an important role in the pathogenesis of oxidative stress of adipocytes. Metformin remains the cure for the treatment of insulin resistance. The positive results in the treatment of metabolic syndrome by losartan were obtained. Antioxidants and flavonoids exhibit a positive impact on the course of the experimental metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, oxidative stress, adipocytes.

(For citation: Prokudina ES, Maslov LN, Ivanov VV, Bespalova ID, Pismennyi DS, Voronkov NS. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Adipocyte Dysfunction in Metabolic Syndrome. Prospects of Pharmacological Correction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):11–16. doi: 10.15690/vramn798)

отмечается у 29,6% жителей [5], на урбанизированных территориях Индии — у 23,2% населения (по данным ВОЗ) [6]. Среди пожилых жителей Москвы метаболическим синдромом чаще страдают женщины — 41,7% против 26,8% мужчин [7]. Изучением патогенеза МС исследователи занимаются порядка трех десятков лет [8], однако до сих пор механизм развития этого нарушения метаболизма во многом остается загадкой. В данном обзоре мы хотели обратить внимание читателя на роль активных форм кислорода (АФК) в патогенезе нарушения функционального состояния адипоцитов и, как следствие, развитии МС.

### Окислительный стресс при метаболическом синдроме: экспериментальные данные

В 2003 г I. Taliog и соавт. опубликовали результаты своих экспериментов на адипоцитах, изолированных из жировой ткани мышей, находившихся на диете, обогащенной жирами [9]. Подобная диета приводила к формированию состояния, сходного с МС у человека. Изолированные адипоциты характеризовались инсулинорезистентностью и двукратным увеличением продукции АФК. У мышей линии ККАу с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с мышами линии C57BL/6 (без МС) было выявлено увеличение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и белой жировой ткани, повышение концентрации  $H_2O_2$  в плазме крови [10]. Ингибитор НАДФН (восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата)-оксидазы апоцинин снижал уровень МДА в белой жировой ткани у мышей линии ККАу и не влиял на содержание МДА в белом жире у мышей C57BL/6 [10]. Позднее А. Kurata и соавт. [11] также наблюдали увеличение уровня МДА в подкожной жировой ткани и  $H_2O_2$  в плазме крови у мышей линии ККАу в сравнении с мышами линии C57BL/6.

Еще более показательными были эксперименты на мышцах с врожденным ожирением и инсулинорезистентностью (линии ob/ob и db/db) [12]. Оказалось, что уровень МДА в плазме крови и в белой жировой ткани этих мышей в 2 раза выше, чем у контрольных животных линии C57BL/6J. В экспериментах на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием фруктозы, которая, по мнению авторов, способствует формированию метаболического синдрома, было отмечено увеличение активности НАДФН-оксидазы в эпидидимальной жировой ткани [13]. Указанный фермент генерировал супероксидный радикал [13]. J.P. Farina и соавт. [14] в экспериментах на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием фруктозы, обнаружили активацию НАДФН-оксидазы в жировой ткани и повышение уровня МДА в плазме крови. Установлено, что не только НАДФН-оксидаза, но и митохондрии адипоцитов могут быть источником АФК [15]. У самок крыс МС вызывали с помощью овариоэктомии и питьевой воды с сахарозой (30%) [16]. Подобное воздействие через 6 мес приводило к инсулинорезистентности и ожирению. Уровень МДА в интраабдоминальном жире этих крыс был увеличен почти в 5 раз по сравнению с контрольной группой.

Одной из причин окислительного стресса у животных с ожирением является снижение антиоксидантной защиты адипоцитов. Так, у мышей линии ККАу с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с мышами линии C57BL/6 было выявлено снижение активности

супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в белом жире [10]. Подобных изменений активности ферментов в печени и скелетных мышцах авторам не удалось обнаружить. Показано, что у мышей, находившихся на гиперкалорийной жировой диете, снижалась активность каталазы в жировой ткани [17], а у мышей линии ob/ob — глутатионпероксидазы в эпидидимальном жире [18]. В интраабдоминальном жире самок крыс с МС обнаружено снижение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы [16].

Представленные данные свидетельствуют, что экспериментальный метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани.

### Окислительный стресс при метаболическом синдроме: клинические данные

Клинические исследования, посвященные окислительному стрессу у пациентов с МС, немногочисленны. Как правило, говоря об окислительном стрессе у пациентов с МС, ссылаются на статью S. Fugukawa и соавт. [10]. Однако в действительности в статье нет данных за пациентов с МС: в исследование были включены здоровые добровольцы и люди с ожирением без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку одним из признаков МС является артериальная гипертензия [1], факт исключения сердечно-сосудистых заболеваний говорит о том, что критерии отбора не предполагали участие пациентов с МС. Однако в исследовании, выполненном S. Fugukawa и соавт. [10], были получены интересные данные, о которых следует упомянуть. Авторами было установлено, что существует прямая корреляция между уровнем МДА и индексом массы тела. Кроме того, обнаружена обратная корреляция между уровнем МДА и концентрацией адипонектина в плазме крови [10]. В исследование, выполненное в Иране, было включено 37 пациентов с МС и 30 здоровых добровольцев [19]. Авторам не удалось выявить различия между группами по уровню МДА и антиоксидантной активности в сыворотке крови. Однако им удалось обнаружить увеличение общего оксидантного статуса сыворотки крови у пациентов с МС [19]. В наше исследование были включены пациенты с метаболическим синдромом и здоровые добровольцы (группа контроля) [20]. Диагноз МС ставился в соответствии с рекомендациями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [21]. Материалом исследования послужила висцеральная жировая ткань, полученная во время хирургических вмешательств. Уровень АФК в адипоцитах определялся с помощью красителя дихлорфлуоресцеина диацетата (ДФХ-ДА) методом проточной лазерной цитофлуориметрии непосредственно в день выделения [22]. Результаты выражали в условных единицах (усл. ед.). Мы обнаружили, что продукция АФК в адипоцитах висцерального жира пациентов с МС увеличена в 5 раз ( $p < 0,05$ ) — с  $0,074 \pm 0,07$  усл. ед. в группе контроля ( $n=29$ ) до  $0,298 \pm 0,09$  усл. ед. в группе МС ( $n=6$ ). Продукция АФК в мезенхимальных стромальных клетках висцерального жира больных с МС составляла  $0,314 \pm 0,04$ , а в группе контроля —  $0,498 \pm 0,08$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ).

Представленные данные свидетельствуют о том, что метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани, главным образом за счет активации продукции АФК адипоцитами.

### Окислительный стресс при ожирении

В исследовании, выполненном в Китае, было показано, что уровень МДА в плазме крови подростков с ожирением выше ( $p < 0,01$ ), чем в группе ровесников без ожирения (контроль) [23]. В 2012 г. Karbownik-Lewinska и соавт. [24] обнаружили, что у пациентов с избыточным весом или ожирением по сравнению с добровольцами с нормальным весом уровень продуктов перекисного окисления липидов (МДА, 4-гидроксиалкенилы) в сыворотке крови был увеличен и коррелировал с массой тела и индексом массы тела. Установлено, что у детей и подростков с инсулинорезистентностью и ожирением без сахарного диабета уровень МДА в сыворотке крови увеличен в 3,6 раза [25]. У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа уровень лептина (один из основных адипокинов) в сыворотке крови увеличен в 2 раза, а концентрация МДА — на 32% по сравнению с группой контроля (без ожирения и диабета) [26]. В исследование E. Veseg и A. Çıraoğlu [27] было включено 150 больных ожирением и 120 добровольцев с нормальным весом. Индекс массы тела у тучных пациентов составлял 35, уровень общего холестерина был повышен, оценка инсулинорезистентности (Homeostatic model assessment: insulin resistance, HOMA-IR) — в 2 раза выше, чем в группе контроля (пациенты без ожирения). Концентрация лептина в плазме и уровень МДА в сыворотке крови больных ожирением превышали аналогичные показатели группы сравнения в 3 и 2 раза соответственно [27]. Следует отметить, что пациенты с ожирением, включенные в это исследование, по критериям ВОЗ практически соответствовали больным МС — у них отсутствовала только артериальная гипертензия.

Таким образом, ожирение может вызывать окислительный стресс. Вместе с тем следует отметить, что в указанных исследованиях не оценивалась продукция АФК жировой тканью, и источник МДА в крови пациентов с ожирением остался неизвестен.

### Окислительный стресс как причина нарушения секреции жировой тканью адипонектина, лептина, IL6, TNF $\alpha$

Известно, что в крови больных МС по сравнению с добровольцами без МС увеличен уровень лептина [28–31] и снижена концентрация адипонектина [29, 31, 32], что, по мнению многих исследователей [30, 33–35], имеет прямое отношение к патогенезу МС и сопутствующих осложнений. Оба гормона синтезируются адипоцитами [33]. У пациентов с МС повышен уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина (Interleukin, IL) 6 и фактора некроза опухолей альфа (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) [29, 36, 37]. Считают, что эти цитокины синтезируются макрофагами жировой ткани [33] и участвуют в патогенезе МС [35].

В экспериментах на культуре преадипоцитов мышей линии 3T3-L1 было показано, что окислительный стресс вызывает снижение секреции адипонектина [38]. В 2006 г. В. Chen и соавт. [39], выполняя эксперименты на культуре преадипоцитов 3T3-L1, обнаружили, что АФК снижают экспрессию мРНК адипонектина. В другом исследовании преадипоциты 3T3-L1 подвергали воздействию окислительного стресса, добавляя в среду инкубации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или глюкозооксидазу [40]. Оказалось, что такое воздействие вызывает снижение уровня адипонектина в адипоцитах и повышает продукцию TNF $\alpha$  и IL6. Снижение экс-

прессии мРНК адипонектина в культуре преадипоцитов 3T3-L1 после окислительного стресса наблюдали и другие ученые [41]. В 2015 г. Y. Pan и соавт. [42] обнаружили, что H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в 2 раза снижала продукцию адипонектина 3T3-L1-адипоцитами и способствовала увеличению в 3 раза синтеза TNF $\alpha$  и IL6. Окислительный стресс, вызванный добавлением в среду инкубации 3T3-L1-адипоцитов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, вызывал увеличение мРНК лептина и IL6 и усиление секреции этих белков адипоцитами. Особенно заметно увеличивалась секреция IL6 [43].

Таким образом, в настоящее время показано, что окислительный стресс способствует снижению продукции адипонектина и увеличивает синтез и секрецию лептина, IL6 и TNF $\alpha$  адипоцитами.

### Окислительный стресс как причина инсулинорезистентности адипоцитов

В 1997 г. в экспериментах с культурой 3T3-L1-адипоцитов было показано, что окислительный стресс приводит к снижению инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетку [44]. Позднее в опытах на 3T3-L1-адипоцитах было показано, что инсулин вызывает транслокацию в клеточную мембрану переносчика глюкозы GLUT4 (Glucose transporter) [45], что обеспечивает усиление транспорта глюкозы в клетку. Окислительный стресс приводил к нарушению этого процесса. Установлено, что окислительный стресс способствовал снижению инсулининдуцированной активации протеинкиназы В в культуре 3T3-L1-адипоцитов, что, по мнению авторов, нарушало транслокацию GLUT4 в клеточную мембрану [46]. В 2003 г. I. Taliog и соавт. [47] показали, что окислительный стресс *in vivo* также способствует формированию инсулинорезистентности адипоцитов. Авторы установили, что четырехмесячная диета с повышенным содержанием жира вызывает у мышей ожирение и инсулинорезистентность, то есть у мышей формируется состояние, сходное с МС. Адипоциты изолировали из эпидидимального жира. Оказалось, что в присутствии глюкозы продукция АФК адипоцитами животных с МС увеличена почти в 2 раза по сравнению с контролем [47]. Участие АФК в формировании резистентности к инсулину подтверждают N. Houstis и соавт. [48]. Показано, что H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> способствует нарушению захвата глюкозы 3T3-L1-адипоцитами [40, 49].

Таким образом, окислительный стресс может вызывать формирование инсулинорезистентности адипоцитов.

### Патогенез окислительного стресса и инсулинорезистентности адипоцитов

Патогенез окислительного стресса адипоцитов при МС во многом остается загадкой. В 2003 г. I. Taliog и соавт. [47] показали, что окислительный стресс изолированных адипоцитов мышей с МС отмечается только в присутствии глюкозы, т.е. гипергликемия может являться причиной окислительного стресса. Полагают, что причиной окислительного стресса при МС может служить увеличение содержания в крови и тканях свободных жирных кислот [50]. Установлено, что TNF $\alpha$ , уровень которого увеличен в крови пациентов с МС, может вызывать окислительный стресс адипоцитов [51, 52]. Вместе с тем нет убедительных данных о том, что гипергликемия, дислипидемия, повышенный уровень

TNF $\alpha$  являются первопричиной окислительного стресса и последующей инсулинорезистентности при формировании МС. Более привлекательной нам представляется гипотеза J.W. Eriksson [53], что первопричиной инсулинорезистентности и дислипидемии при МС является хронический стресс. Эта гипотеза подтверждается данными клинических наблюдений [54]. Действительно, клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии лозартана, антагониста рецепторов ангиотезина II, на течение МС [42]. Установлено, что блокада минералокортикоидных рецепторов эплереноном уменьшает инсулинорезистентность и дисфункцию адипоцитов у мышей линий ob/ob и db/db с дисметаболическим состоянием, сходным с МС [12]. Установлено, что блокатор глюкокортикоидных рецепторов RU486 уменьшает дисфункцию жировой ткани у крыс линии DahlS.Z-Lepr(fa)/Lepr(fa) с МС [55].

### Перспективы фармакологической коррекции инсулинорезистентности адипоцитов

Представленные данные свидетельствуют о том, что патогенетически обоснованным подходом к коррекции МС может быть применение антагонистов рецепторов ангиотезина II, блокаторов минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что эффективными препаратами для лечения МС могут оказаться антиоксиданты. Действительно, установлено, что антиоксидант апонинин предупреждает возникновение дисфункции жировой ткани у крыс, находившихся на диете с высоким содержанием фруктозы [14]. Эксперименты на хомяках, получавших высококалорийные корма, показали, что ежедневное введение животным *per os* инкапсулированной супероксиддисмутазы способствует снижению жировой массы и уменьшает фиброз жировой ткани [57]. В 2015 г. М. Gao и соавт. опубликовали результаты экспериментов на крысах [58], получавших корма с повышенным содержанием жира. У них наблюдались ожирение, повышенный уровень МДА в сыворотке и инсулинорезистентность. В корм животных добавляли комплекс флавоноидов, который включал полифенолы зеленого чая и проантоцианидина, экстрагированного из косточек винограда. Оказалось, что флавоноиды способствуют уменьшению ожирения у мышей и снижают инсулинорезистентность. У крыс, находившихся на диете с повышенным содержанием жира, уровень МДА увеличивался в 2 раза по сравнению с группой контроля, в которой наблюдались животные с обычным рационом. Однако, если в корм крыс добавляли флавоноиды, то подобного увеличения уровня МДА не происходило [58]. Сходные результаты получили М.А. Vazquez Prieto и соавт. [59], которые выполняли опыты на крысах, находившихся на диете с повышенным содержанием жира. У животных от-

мечались увеличение уровня триглицеридов и повышение концентрации МДА при снижении уровня адипонектина в плазме крови, инсулинорезистентность, воспаление жировой ткани, увеличение массы эпидидимального жира. В корм крыс добавляли флавоноиды катехин и кверцетин в дозе 20 мг/кг в сутки. Группу контроля составили особи, получавшие обычный корм. Оказалось, что у крыс, получавших корм с повышенным содержанием жира, флавоноиды увеличивают уровень адипонектина почти до нормальных значений, снижают концентрацию триглицеридов и МДА в плазме крови. Одновременно снижалась инсулинорезистентность. Комбинация указанных флавоноидов действовала сильнее, чем каждый флавоноид по отдельности [59].

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что окислительный стресс вызывает инсулинорезистентность адипоцитов, способствует увеличению секреции адипоцитами лептина, IL6, TNF $\alpha$ . Под действием АФК снижается секреция адипоцитами адипонектина. Установлено, что ожирение само по себе может вызывать окислительный стресс. В патогенезе окислительного стресса адипоцитов важную роль играет хронический стресс, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, ангиотензин II, TNF $\alpha$ . Получены положительные результаты при лечении метаболического синдрома лозартаном. По-прежнему средством выбора при лечении инсулинорезистентности остается метформин. Антиоксиданты и флавоноиды, большинство из которых также является антиоксидантами, оказывают положительное влияние на течение экспериментального метаболического синдрома.

### Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках реализации научной программы, поддержанной Российским научным фондом (грант № 14-15-00008).

### Конфликт интересов

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

### Выражение признательности

Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

### ЛИТЕРАТУРА

1. who.int [Internet]. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. 59 p. [cited 2017 Jan 21]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683–689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
3. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973–1974. doi: 10.1001/jama.2015.4260.
4. Block A, Schipf S, Van der Auwera S, et al. Sex- and age-specific associations between major depressive disorder and metabolic syndrome in two general population samples in Germany. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(8):611–620. doi: 10.1080/08039488.2016.1191535.

5. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198. doi: 10.1186/1471-2458-13-1198.
6. Deepa M, Farooq S, Datta M, et al. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2):127–134. doi: 10.1002/dmrr.658.
7. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(2):231–237. doi: 10.1016/j.archger.2011.09.005.
8. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
9. Talior I, Yarkoni M, Bashan N, Eldar-Finkelman H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- $\delta$  activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E295–E302. doi: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
10. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752–1761. doi: 10.1172/JCI21625.
11. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S, et al. Blockade of Angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int*. 2006;70(10):1717–1724. doi: 10.1038/sj.ki.5001810.
12. Hirata A, Maeda N, Hiuge A, et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):164–172. doi: 10.1093/cvr/cvp191.
13. Marcus Y, Shefer G, Sasson K, et al. Angiotensin 1–7 as means to prevent the metabolic syndrome: lessons from the fructose-fed rat model. *Diabetes*. 2013;62(4):1121–1130. doi: 10.2337/db12-0792.
14. Farina JP, García ME, Alzamendi A, et al. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(2):87–97. doi: 10.1042/CS20120470.
15. Wang CH, Wang CC, Huang HC, Wei YH. Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *FEBS J*. 2013;280(4):1039–1050. doi: 10.1111/febs.12096.
16. Guerra RC, Zuñiga-Muñoz A, Guarner Lans V, et al. Modulation of the activities of catalase, Cu-Zn, Mn superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in adipocyte from ovariectomised female rats with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:175080. doi: 10.1155/2014/175080.
17. Okuno Y, Matsuda M, Kobayashi H, et al. Adipose expression of catalase is regulated via a novel remote PPAR $\gamma$ -responsive region. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;366(3):698–704. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.001.
18. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, et al. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1326–E1334. doi: 10.1152/ajpendo.90921.2008.
19. Hatami M, Saidijam M, Yadegarzari R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene expression and its association with oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Chonnam Med J*. 2016;52(3):201–206. doi: 10.4068/cmj.2016.52.3.201.
20. Беспалова И.Д. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома: дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2016. [Bespalova ID. *Vospalitel'nyi protsess v patogeneze metaboličeskogo sindroma*. [dissertation] Tomsk; 2016. (In Russ).] Доступно по: [http://www.ssmu.ru/upload/filesarchive/files/Dissertacija\\_Bespalova\\_I\\_D\\_na\\_sai\\_t\\_file\\_1\\_3223.pdf](http://www.ssmu.ru/upload/filesarchive/files/Dissertacija_Bespalova_I_D_na_sai_t_file_1_3223.pdf). Ссылка активна на 23.01.2017.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
22. Model MA, Kukuruga MA, Todd RF. A sensitive flow cytometric method for measuring the oxidative burst. *J Immunol Methods*. 1997;202(2):105–111. doi: 10.1016/s0022-1759(96)00241-4.
23. Sun M, Huang X, Yan Y, et al. Rac1 is a possible link between obesity and oxidative stress in Chinese overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(11):2233–2240. doi: 10.1038/oby.2012.63.
24. Karbownik-Lewinska M, Szosland J, Kokoszko-Bilska A, et al. Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(4):453–461. doi: 10.1016/j.nel.2012.04.002.
25. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):179–185. doi: 10.1016/j.advms.2015.02.002.
26. Pandey G, Shihabudeen MS, David HP, et al. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:24. doi: 10.1186/s40200-015-0159-9.
27. Becer E, Çirakoğlu A. Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*. 2015;568(1):35–39. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.009.
28. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., и др. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т.19. — №5 — С. 428–434. [Bespalova ID, Kalyuzhin VV, Ryzantseva NV, et al. The effect of the hyperleptinemia on the quality of life of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013;19(5):428–434. (In Russ).]
29. Kim SH, Chung JH, Song SW, et al. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127-7.
30. Velarde GP, Sherazi S, Kraemer DF, et al. Clinical and biochemical markers of cardiovascular structure and function in women with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1705–1710. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.010.
31. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between osteocalcin and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):673–681. doi: 10.1007/s00404-015-3656-7.
32. Yoon CY, Kim YL, Han SH, et al. Hypoadiponectinemia and the presence of metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:75. doi: 10.1186/s13098-016-0191-z.
33. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(12):1925–1935. doi: 10.1515/CCLM.2011.697.
34. Murdolo G, Bartolini D, Tortoioli C, et al. Lipokines and oxysterols: novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:811–820. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.007.
35. Nolan JJ, O'Gorman DJ. *Pathophysiology of the metabolic syndrome*. In: Beck-Nielsen H, editor. *The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects*. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 17–42. doi: 10.1007/978-3-7091-1331-8\_3.
36. Gonzalez-Jimenez E, Schmidt-Riovalle J, Sinausía L, et al. Predictive value of ceruloplasmin for metabolic syndrome in adolescents. *Biofactors*. 2016;42(2):163–170. doi: 10.1002/biof.1258.
37. Christiana UI, Casimir AE, Nicholas AA, et al. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Niger Med J*. 2016;57(1):64–68. doi: 10.4103/0300-1652.180569.
38. Soares AF, Guichardant M, Cozzone D, et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(7):882–889. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.010.
39. Chen B, Lam KS, Wang Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):549–556. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.004.
40. Monickaraj F, Aravind S, Nandhini P, et al. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin resistance in adipocytes. *J Biosci*. 2013;38(1):113–122. doi: 10.1007/s12038-012-9289-0.
41. Fukushima M, Okamoto Y, Katsumata H, et al. Growth hormone ameliorates adipose dysfunction during oxidative stress and inflammation and improves glucose tolerance in obese mice. *Horm Metab Res*. 2014;46(9):656–662. doi: 10.1055/s-0034-1381998.
42. Pan Y, Qiao QY, Pan LH, et al. Losartan reduces insulin resistance by inhibiting oxidative stress and enhancing insulin signaling transduction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(3):170–177. doi: 10.1055/s-0034-1395658.



43. Kowalska K, Olejnik A. Cranberries (*Oxycoccus quadripetalus*) inhibit pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in 3T3-L1 adipocytes. *Food Chem.* 2016;196:1137–1143. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.069.
44. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol.* 1997;272(5 Pt 1):E935–E940.
45. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, et al. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes.* 1998;47(10):1562–1569. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1562.
46. Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem.* 1999;274(15):10595–10602. doi: 10.1074/jbc.274.15.10595.
47. Talior I, Yarkoni M, Bashan N, Eldar-Finkelman H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- $\delta$  activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E295–E302. doi: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
48. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944–948. doi: 10.1038/nature04634.
49. Guo H, Ling W, Wang Q, et al. Cyanidin 3-glucoside protects 3T3-L1 adipocytes against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- or TNF- $\alpha$ -induced insulin resistance by inhibiting c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(6):1393–1401. doi: 10.1016/j.bcp.2007.11.016.
50. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(5):e330–e341. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004.
51. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T.  $\beta$ -Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Nutrition.* 2010;26(11–12):1151–1156. doi: 10.1016/j.nut.2009.09.006.
52. Yen GC, Chen YC, Chang WT, Hsu CL. Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem.* 2011;59(2):546–551. doi: 10.1021/jf1036992.
53. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation — a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett.* 2007;581(19):3734–3742. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.044.
54. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M, et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2012;44(11):839–844. doi: 10.1055/s-0032-1311632.
55. Nagasawa K, Matsuura N, Takeshita Y, et al. Attenuation of cold stress-induced exacerbation of cardiac and adipose tissue pathology and metabolic disorders in a rat model of metabolic syndrome by the glucocorticoid receptor antagonist RU486. *Nutr Diabetes.* 2016;6:e207. doi: 10.1038/nutd.2016.14.
56. Bailey CJ. *Treatment with metformin*. In: Beck-Nielsen H, editor. *The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects*. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 99–116. doi: 10.1007/978-3-7091-1331-8\_8.
57. Carillon J, Knabe L, Montalban A, et al. Curative diet supplementation with a melon superoxide dismutase reduces adipose tissue in obese hamsters by improving insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(4):842–850. doi: 10.1002/mnfr.201300466.
58. Gao M, Zhao Z, Lv P, et al. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:206–217. doi: 10.1016/j.redox.2015.06.013.
59. Vazquez Prieto MA, Bettaieb A, Rodriguez Lanzi C, et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(4):622–633. doi: 10.1002/mnfr.201400631.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Прокудина Екатерина Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** goddess27@mail.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1991-6516>, **SPIN-код:** 3819-7464

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>, **SPIN-код:** 5843-2490

**Иванов Владимир Владимирович**, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории биомоделей Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **e-mail:** ivanovvv1953@gmail.com,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>, **SPIN-код:** 4961-9959

**Беспалова Инна Давидовна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России  
**Адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **e-mail:** innadave@mail2000.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1053-4781>, **SPIN-код:** 6852-6200

**Письменный Дмитрий Сергеевич**, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **e-mail:** Cross\_117@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4751-8953>,  
**SPIN-код:** 7441-0790

**Воронков Никита Сергеевич**, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9447-4236>, **SPIN-код:** 7862-7013

DOI: 10.15690/vramn771

И.А. Васютин, А.В. Люндуп, А.З. Винаров, Д.В. Бутнару, С.Л. Кузнецов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

# Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии

*Стриктура уретры — заболевание, характеризующееся патологическим сужением мочеиспускательного канала. Лечение, как правило, предполагает хирургическое вмешательство с использованием аутологических трансплантатов и лоскутов (уретропластика). Источниками трансплантатов обычно служат различные ткани самого пациента — генитальная и экстрагенитальная кожа, слизистая оболочка щęki, влагалищная оболочка яичка и др. Альтернативным, щадящим для пациента, подходом может быть использование технологии тканевой инженерии: создание трансплантатов для уретропластики в лабораторных условиях с использованием аутологических клеток пациента и биосовместимого матрикса. В обзоре представлены современные достижения тканевой инженерии для создания трансплантатов для уретропластики, обсуждаются преимущества и недостатки альтернатив при выборе как клеточного компонента, так и матрикса будущей конструкции. Представлен обзор клинических исследований, проведенных в области тканевой инженерии уретры.*

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, уретропластика, уретра, регенеративная медицина, матрица, аутологичные клетки.

*(Для цитирования:* Васютин И.А., Люндуп А.В., Винаров А.З., Бутнару Д.В., Кузнецов С.Л. Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):17–25. doi: 10.15690/vramn771)

## Введение

Стриктурой уретры является сужение уретры вследствие ишемического спонгиоза [1]. Это заболевание представляет собой значимую медицинскую проблему, а его распространенность в развитых странах может достигать 6 случаев на 1000 лиц мужского пола [2]. Выбор хирургического лечения зависит от протяженности и локализации стриктуры, выраженности спонгиоза, предшествующего лечения и других факторов. При хирургическом лечении чаще всего используется анастомотическая или, в случае протяженных стриктур, заместительная уретропластика. При заместительной уретропластике в качестве источника лоскутов и трансплантатов могут выступать различные ткани пациента — генитальная или экстрагенитальная кожа, буккальная слизистая, влагалищная оболочка яичка [3]. Несмотря на то, что уретропластика с использованием аутологических тканей пациента продемонстрировала достаточно высокую эффективность, существуют по крайней мере две проблемы, которые диктуют поиск альтернативных источников трансплантатов, а именно морбидность в донорской зоне и дефицит тканей при протяженных и рецидивных стриктурах мочеиспускательного канала.

Тканевая инженерия — это направление регенеративной медицины, основной целью которой является создание биоэквивалентов органов и тканей с использованием клеток, материалов и сигнальных молекул для клинического применения. За 30 лет существования инновационной технологии был достигнут прогресс в изучении подходов к созданию новых органов, а также проведен целый ряд клинических исследований [4]. Так, в случае поражения значительного участка уретры восполнить нехватку ткани для заместительной уретропластики можно при помощи методов тканевой инженерии путем создания трансплантата необходимого размера при наличии даже небольшого количества аутологичного клеточного материала [5].

В настоящей работе представлены не только основные компоненты, необходимые для создания инновационной конструкции для заместительной уретропластики, но и различные подходы в ее дизайне, а также обзор выполненных в этой области клинических исследований.

## Гистология

### Гистология уретры

Стенка уретры состоит из слизистой, подслизистой основы и мышечной оболочки. Эпителий слизистой

I.A. Vasyutin, A.V. Lyundup, A.Z. Vinarov, D.V. Butnaru, S.L. Kuznetsov

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Urethra Reconstruction with Tissue-Engineering Technology

*Urethral stricture is a disease characterized by a pathological narrowing of the urethra. Treatment for this condition often requires surgery using autologous grafts (urethroplasty). It is common practice to use patient's own tissue like genital and extragenital skin, tunica vaginalis, buccal mucosa as a source of the graft. Alternative and safer approach is to use tissue-engineered graft created in a laboratory using patient's autologous cells and biocompatible matrix (scaffold). The article presents the up-to-date achievements in lab-created tissue-engineered graft, describes all components needed to build a tissue-engineered structure of the graft for urethroplasty, and summarizes authors' thoughts on advantages and disadvantages of various approaches to choose both cellular component and the matrix of future construction. The article reviews clinical studies conducted in the field of tissue engineering of the graft material for urethroplasty.*

**Key words:** tissue engineering, urethra, reconstructive surgical procedures, regenerative medicine.

*(For citation:* Vasyutin IA, Lyundup AV, Vinarov AZ, Butnaru DV, Kuznetsov SL. Urethra Reconstruction with Tissue-Engineering Technology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):17–25. doi: 10.15690/vramn771)

оболочки уретры — уротелий — имеет многообразную структуру в разных отделах: переходный — в предстательном, многорядный неороговевающий — в перепончатом и губчатом отделах до ладьевидной ямки, где он сменяется многослойным ороговевающим. Подслизистая уретры имеет развитую сеть широких венозных сосудов и содержит большое количество эластических волокон. Мышечная оболочка хорошо представлена в проксимальном отделе уретры, в то время как в губчатом отделе находятся только отдельные пучки гладких миоцитов [6, 7].

**Гистоархитектоника тканеинженерной конструкции**

Тканевая инженерия трубчатых органов, таких как уретра, в общем случае представляет собой создание двухслойной трубки [4]. Такая конструкция состоит из трех основных компонентов — эпителиальных клеток, клеток подслизистой основы и матрикса (скаффолд). Внутренний слой трубки выстлан эпителиальными клетками. Эти клетки должны быть хорошо прикреплены к матриксу и взаимодействовать друг с другом посредством плотных контактов для создания непроницаемого эпителиального барьера со стороны внутренней полости уретры. Внешний слой конструкции несет поддерживающую функцию и состоит из биоразлагаемого матрикса и клеточных элементов стромы. В тканевой инженерии трансплантата для уретропластики в качестве клеток стромы используются фибробласты или гладкомышечные клетки, при этом наиболее предпочтительны последние как обеспечивающие большую эластичность конструкции [8]. Одноэтапная круговая уретропластика, т.е. пластика трансплантатом трубчатой формы, сопряжена с высокой частотой рецидивов стриктур, особенно стриктур спонгиозной уретры, поэтому оперативное вмешательство, как правило, выполняется техникой накладывания плоского трансплантата [3]. При изготовлении тканеинженерного трансплантата для пластики техникой накладывания тубуляризации не требуется, и тканевая инженерия сводится к созданию плоского двухслойного эквивалента слизистой ткани, заселенного эпителиальными (на слизистой оболочке) и гладкомышечными клетками или фибробластами (в толще серозной оболочки) (рис. 1).

**Источники клеток в тканевой инженерии трансплантата для уретропластики**

Одним из преимуществ тканевой инженерии в сравнении с трансплантацией аллогенных органов является возможность создания новых тканей, используя собственные клетки реципиента. Аутологичные клетки в сочетании с биосовместимым матриксом минимизируют риск иммунологического отторжения трансплантата. Существует

несколько источников аутологичных клеток, которые могут быть использованы в тканевой инженерии трансплантата для уретропластики (табл. 1).

**Уротелий и гладкомышечные клетки мочевого пузыря**

Гистология мочевого пузыря очень схожа с гистологией уретры. Его стенка состоит из уротелия, тонкой подслизистой основы и слоя пучков гладких миоцитов [7]. Таким образом, небольшой кусок биопсии мочевого пузыря позволяет получить клетки обоих типов, необходимых для тканевой инженерии уретры. Затем эти клетки можно нарастить *in vitro* в течение 3–6 нед для получения количества, достаточного для создания конструкции. Существует несколько протоколов биопсии мочевого пузыря [19–21]. Несмотря на то, что эта процедура и была оптимизирована в последние годы, она остается достаточно болезненной и неприятной для пациентов [22]. Другим ограничением к использованию этого источника клеток служит несовершенство методов культивирования эпителиальных клеток мочевого пузыря. Так, современные протоколы требуют использования фидерного (питающего) слоя или среды после экспозиции фибробластоподобных клеток, что, с одной стороны, потенциально может быть небезопасным для клинического применения, а с другой — ассоциировано со значительными трудностями культивирования [21, 23].

**Слизистая оболочка щеки**

В последнее время слизистая оболочка щеки наиболее часто используется в качестве источника материала для заместительной уретропластики при протяженных стриктурах [24, 25]. Буккальная уретропластика применяется при множественных и рецидивных патологических сужениях внутреннего просвета мочеиспускательного канала, а также при стриктурах любой протяженности. Клинические исследования демонстрируют высокую эффективность буккальной уретропластики, которая зачастую превышает 90% [24]. Оральный эпителий функционально близок к уротелию: оба вида эпителия защищают подлежащие ткани от агрессивной жидкой среды. Гистологические исследования трансплантатов, полученных из слизистой оболочки щеки, показали их хорошее приживание в органах мочевой системы (мочевой пузырь и уретра) без развития осложнений в отделенном периоде и без метаплазии эпителия [26, 27]. Неудивительно, что одним из подходов тканевой инженерии трансплантатов для уретропластики стало изготовление инновационной конструкции слизистой оболочки щеки [28]. Хирургическая процедура забора ткани слизистой оболочки щеки, в сравнении с мочевым пузырем, менее инвазивна и болезненна, а культивирование оральных кератиноцитов *in vitro* значительно проще в сравнении с получением эпителиальных клеток уротелия [29]. В то же время слизистая

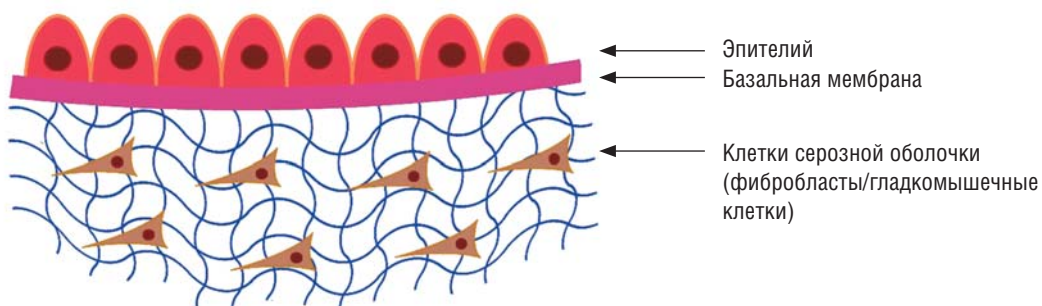


Рис. 1. Схема стенки тканеинженерной конструкции двухслойного трансплантата для уретропластики

Таблица 1. Источники аутологических клеток, которые могут быть использованы в тканевой инженерии трансплантата для уретропластики

Источник	Типы клеток для тканевой инженерии уретры	Преимущества использования	Ограничения	Примеры исследований тканеинженерных конструкций
Мочевой пузырь	Уротелий, гладкомышечные клетки	Возможность получения клеток того же типа, что и клетки нативной уретры	Необходимость болезненной биопсии, сложность культивирования уротелиальных клеток	1. Клиническое исследование конструкции, изготовленной из деэпителизированной дермы, заселенной уротелиальными клетками [9] 2. Клиническое исследование конструкции, изготовленной из полимерного матрикса, заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками [10] 3. Доклиническое исследование, проведенное на собаках, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками [8] 4. Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками [11]
Слизистая оболочка щеки	Оральный эпителий, фибробласты	Относительная простота биопсии и протоколов культивирования клеток	Необходимость биопсии	1. Клиническое исследование конструкции, изготовленной из деэпителизированной дермы, заселенной оральными кератиноцитами и фибробластами [12] 2. Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного оральными кератиноцитами [13] 3. Доклиническое исследование, проведенное на собаках, конструкции, изготовленной из коллагенового матрикса, заселенного оральными кератиноцитами и мышечными клетками [14] 4. Доклиническое исследование, проведенное на собаках, конструкции, изготовленной из фибринового матрикса, заселенного оральными кератиноцитами и фибробластами [15]
Стволовые клетки жировой ткани	Уротелий, гладкомышечные клетки	Возможность получения клеток того же типа, что и клетки уретры	Необходимость биопсии, дифференцировки	Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного эпителиальными и гладкомышечными клетками, полученными после дифференцировки стволовых клеток жировой ткани [16]
Стволовые клетки, полученные из мочи	Уротелий, гладкомышечные клетки	Возможность получения клеток того же типа, что и клетки уретры; возможность получения клеток без биопсии; относительно простой протокол дифференцировки в клетки уротелия	Необходимость дифференцировки	1. <i>In vitro</i> исследование конструкции, изготовленной из слизистой оболочки тонкого кишечника, заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками, полученными после дифференцировки стволовых клеток, выделенных из мочи человека [17] 2. <i>In vitro</i> исследование конструкции, изготовленной из бактериальной целлюлозы, заселенной уротелиальными и гладкомышечными клетками, полученными после дифференцировки стволовых клеток, выделенных из мочи человека [18]
Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки	Уротелий, гладкомышечные клетки	Возможность получения клеток того же типа, что и клетки уретры	Сложный протокол дифференцировки, неразрешенные проблемы с безопасностью iPS	-

оболочка щеки не содержит в своей строме гладкомышечных клеток человека. Вместо них в тканеинженерной конструкции используются фибробласты. Эффективность самой конструкции слизистой оболочки щеки, в сравнении с конструкцией уретры, для заместительной уретропластики остается под вопросом, поскольку до сих пор не проведено исследований, сравнивавших бы два вида трансплантатов.

**Стволовые клетки**

Целью ряда исследований было получение клеток для тканевой инженерии органов мочевой системы и, в частности, уретры через дифференцировку постнатальных стволовых клеток. В качестве стловых клеток использовались относительно простые в получении стволовые клетки из жировой ткани, экспрессирующие на своей поверхности маркеры мезенхимальных стромальных кле-

ток. Во многих исследованиях показана возможность дифференцировки стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в клетки костной, хрящевой, жировой ткани, кардиомиоциты и клетки эпителия [30–32]. J.G. Shi и соавт. проводили дифференцировку стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в клетки уротелия, культивируя их на протяжении 14 дней в среде, кондиционированной культурой клеток нативного уротелия. После культивирования в таких условиях клетки приобретали форму эпителиоцитов и экспрессировали специфические маркеры уротелиальных клеток (cytokeratin-18, uroplakin-2) [33]. Дифференцировка постнатальных стволовых клеток в гладкомышечные клетки также возможна. В ряде исследований показано, что добавление к среде факторов роста PDGF и TGF- $\beta$ 1 или культивирование в среде, кондиционированной гладкомышечными клетками, индуцирует дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга или стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в гладкие миоциты [34–36]. После культивирования в таких условиях клетки экспрессировали маркеры гладкомышечных клеток ( $\alpha$ -SM actin, smoothelin, desmin).

Стволовые клетки для тканевой инженерии уретры могут быть получены через неинвазивную процедуру забора мочи. Недавно было показано, что нормальная моча человека содержит небольшую популяцию «рисоподобных» клеток с высоким пролиферативным потенциалом [37, 38], названных стволовыми клетками, полученными из мочи (СКМ) (рис. 2). Эти клетки экспрессируют традиционные маркеры мезенхимальных стромальных клеток (CD29, CD44, CD54, CD73, CD90, CD105, CD166), имеют время удвоения популяции 20–30 ч и могут быть культивированы на протяжении 20 пассажей [39]. Предполагается, что стволовые клетки в моче являются париетальными стволовыми клетками клубочков почки: и те, и другие имеют одинаковые профили экспрессии маркеров коры почки (CD224, CD13, NR3C2 и рах8) [39]. Стволовые клетки, полученные из мочи, имеют широкий дифференцировочный потенциал, а в контексте тканевой инженерии уретры эти клетки могут быть дифференцированы в клетки уротелия и гладкие миоциты [39]. Культивирование стволовых клеток, полученных из мочи, в среде с высокой концентрацией эпидермального фактора роста на протяжении 14 дней индуцирует экспрессию уроплакинов Ia/III, СК-7, СК-13, СК-20. Также уротелиальная дифференцировка подтверждается функциональным тестом на способность полученных клеток

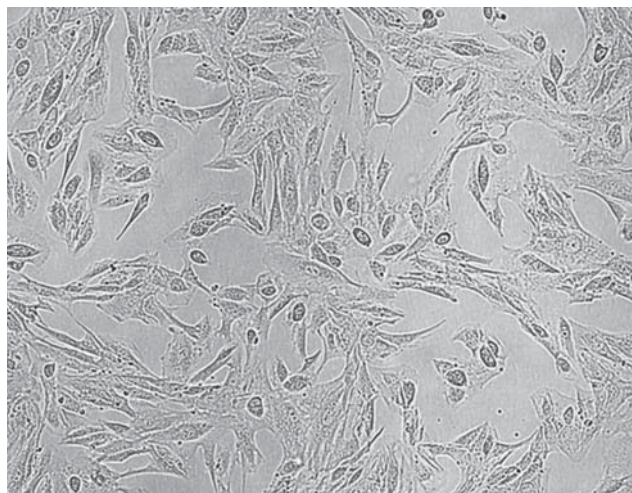


Рис. 2. Культуры человеческих стволовых клеток, полученных из мочи (микрофотография, световая микроскопия,  $\times 100$ )

образовывать барьер. Дифференцировка стволовых клеток, полученных из мочи, в гладкие миоциты проводится культивированием первичных клеток в среде с факторами роста PDGF и TGF- $\beta$ 1 на протяжении 14 дней. Полученные клетки экспрессируют специфические маркеры гладких миоцитов и становятся способны к сокращению [39, 40].

Еще одним возможным способом получения клеток для тканевой инженерии уретры является дифференцировка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPS-клетки) в клетки уротелия и гладкие миоциты [41, 42]. Для получения клеток уротелия S.L. Osborn и соавт. [41] вначале проводили *in vitro* дифференцировку iPS-клеток в клетки эндодермы, а затем дифференцировали полученные клетки в клетки уротелия, используя среду *uromedium*. Следует отметить, что протокол дифференцировки iPS-клеток в уротелий занимает длительное время — 33 дня [41]. Процесс дифференцировки iPS-клеток в гладкие миоциты происходит быстрее и занимает 14 дней [42]. Недостатком подхода получения клеток для тканеинженерной конструкции из iPS-клеток служит его трудоемкость, так как для выполнения требуется получение самих iPS-клеток из соматических клеток реципиента. Кроме того, для внедрения iPS-клеток в клинику до сих пор не решены вопросы безопасности, связанные с использованием онкогенов для их получения и риском образования тератом.

## Матрицы

В тканевой инженерии матрицы не только играют роль временного структурного каркаса для адгезии и пролиферации клеток, но также несут механическую функцию до того момента, когда его материал будет замещен вновь созданным эндогенным межклеточным матриксом нативной ткани. Для выполнения этой функции матрицы, с одной стороны, должны иметь пористую структуру с поверхностью, позволяющей клеткам прикрепляться и пролиферировать, а с другой — не уступать в прочности нативной ткани. Тканеинженерная конструкция для уретропластики может быть изготовлена из плоского фрагмента пористого материала с помощью тубуляризации и заселения клеток: эпителиальных — на внутреннюю поверхность трубки, гладких миоцитов или фибробластов — на внешнюю. В случае формирования тканеинженерной заплатки (а не трубки) тубуляризация не нужна.

Перед выбором матрикса для тканевой инженерии уретры необходимо учесть следующие свойства материала:

- 1) биосовместимость: материал матрикса, а также продукты его деградации не должны вызывать антигенного и воспалительного ответа после имплантации;
- 2) клеточная совместимость: материал матрикса должен позволять рост и пролиферацию клеток на нем;
- 3) токсичность: матрикс и его продукты деградации должны быть безопасными и нетоксичными для реципиента;
- 4) деградация: материал матрикса должен быть биоразлагаемым и биорассасываемым, при этом процесс деградации должен происходить за определенный период времени — параллельно процессу формирования нативной ткани;
- 5) прочность: так как механические свойства конструкции в большинстве своем обусловлены матриксом, последний должен быть достаточно прочным для обеспечения механической функции трансплантата в первое

время после операции; кроме того, его целостность не должна страдать при сшивании и растягивании с целью удобства во время хирургических манипуляций;

- б) пористость: матрикс должен быть пористым, при этом поры должны иметь достаточные связи между собой, чтобы позволить клеткам расти внутри матрикса, а также обеспечивать обмен питательных веществ и продуктов жизнедеятельности.

Матрикс, используемые в тканевой инженерии, по типу тканей можно разделить на децеллюляризованные и созданные из натуральных и/или синтетических полимеров, при этом оба типа имеют свои преимущества и недостатки (табл. 2).

**Децеллюляризованные ткани млекопитающих**

Эти матриксы являются тканями млекопитающих, прошедшими процедуры децеллюляризации и стерилизации для того, чтобы удалить клеточный компонент и сделать матрикс биосовместимым и безопасным для применения в тканевой инженерии. Оставшийся после децеллюляризации матрикс состоит из различных типов коллагена, который не вызывает антигенного или воспалительного ответа [47, 48]. В тканевой инженерии уретры к наиболее часто используемым матриксам на основе децеллюляризованных тканей относятся децеллюляризованный мочевой пузырь, децеллюляризованное губчатое тело, слизистая оболочка тонкого кишечника (СТК) свиньи и децеллюля-

Таблица 2. Преимущества и недостатки матриксов, используемых в тканевой инженерии

Тип матрикса	Преимущества	Недостатки	Примеры исследований тканеинженерных конструкций
<i>Децеллюляризованные ткани</i>			
Децеллюляризованный мочевой пузырь	Высокое сходство с межклеточным матриксом уретры, высокая клеточная совместимость	Низкая доступность, сложность стандартизации получения, возможные проблемы с безопасностью	1. Доклиническое исследование, проведенное на собаках, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками [8] 2. Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного уротелиальными клетками [43] 3. Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного мочевого пузыря, заселенного оральными кератиноцитами [13]
Децеллюляризованное губчатое тело	Идентичность межклеточным матриксам уретры, высокая пористость, высокая клеточная совместимость	Низкая доступность, сложность стандартизации получения, возможные проблемы с безопасностью	Доклиническое исследование, проведенное на кроликах, конструкции, изготовленной из децеллюляризованного губчатого тела, заселенного оральными кератиноцитами и гладкомышечными клетками [44]
Дезэпителизованная дерма	Доступность, высокое сходство с межклеточным матриксом слизистой оболочки щеки, высокая клеточная совместимость	Возможные проблемы с безопасностью	1. Клиническое исследование конструкции, изготовленной из дезэпителизованной дермы, заселенной уротелиальными клетками [9] 2. Клиническое исследование конструкции, изготовленной из дезэпителизованной дермы, заселенной оральными кератиноцитами и фибробластами [12]
Слизистая оболочка тонкого кишечника	Доступность	Низкая пористость, хрупкость, возможные проблемы с безопасностью	1. <i>In vitro</i> исследование конструкции, изготовленной из слизистой оболочки тонкого кишечника (СТК), заселенного уротелиальными и гладкомышечными клетками [45] 2. Конструкция из СТК, заселенная уротелиальными клетками в биореакторе [46]
<i>Матриксы на основе полимеров</i>			
Синтетические полимеры	Доступность, безопасность, прочность, вариабельность структурных и механических характеристик	Низкая клеточная совместимость	Клиническое исследование конструкции, изготовленной из PLGA, заселенной уротелиальными и гладкомышечными клетками [10]
Коллаген	Доступность, безопасность, клеточная совместимость	Низкая прочность	Доклиническое исследование, проведенное на собаках, конструкции, изготовленной из коллагенового матрикса, заселенного оральными кератиноцитами и мышечными клетками [14]
Гибридные матриксы	Доступность, безопасность, прочность, вариабельность структурных и механических характеристик, клеточная совместимость	Сложность изготовления	

ризированная дерма [49]. Децеллюляризованная основа тканей мочевого пузыря и губчатого тела для создания тканеинженерной конструкции уретры имеет значительные преимущества в сравнении с другими матриксами за счет схожих с уретрой структуры межклеточного матрикса и механических свойств. Кроме того, эти матриксы уже имеют базальную мембрану, которая играет важную роль в прикреплении эпителиальных клеток и организации эпителия [49]. В свою очередь, при создании тканеинженерной конструкции слизистой оболочки щеки, как правило, используется деэпителизованная дерма [19].

Прикрепление клеток к децеллюляризованным тканям и последующая пролиферация происходят быстрее, чем на матриксах, изготовленных из синтетических материалов [47]. Частично это обусловлено тем, что натуральный материал биологических матриксов содержит трипептидную последовательность аргинин-глицин-аспарат (RGD-последовательность). Было показано, что RGD-последовательности вследствие выполнения функции молекул адгезии значительно улучшают прикрепление клеток [47]. В дополнение к этому матриксы содержат ростовые факторы и цитокины, которые индуцируют рост и пролиферацию клеток [49–51]. Стоит отметить, что свойства этого типа матриксов сильно зависят от протокола децеллюляризации [47]. Слишком жесткие агенты децеллюляризации могут ухудшить механическую прочность матрикса, в то время как недостаточная децеллюляризация оставляет в толще матрикса клеточный дебрис (продукты распада клеток), который ухудшает биосовместимость материала. Приготовление децеллюляризованного матрикса — это сложный многостадийный процесс. Для клинического применения необходима его стандартизация, а также организация надежного контроля качества получаемого матрикса. Все это значительно увеличивает стоимость производства тканеинженерной конструкции из децеллюляризованной ткани, а также обуславливает другую потенциальную проблему — ограниченную доступность для массового применения.

Одним из наиболее распространенных и тщательно изученных матриксов из децеллюляризованной ткани является СТК: показано, что в отличие от децеллюляризованных тканей мочевого пузыря или губчатого тела он менее всего пригоден для тканевой инженерии уретры [52]. Более того, одно из проведенных исследований выявило, что СТК менее эффективен для создания тканеинженерной конструкции уретры, чем синтетические матриксы на основе PLLA и PLC [53]. Предполагается, что эти результаты обусловлены тем фактом, что СТК имеет низкую пористость материала, которая, между тем, может быть увеличена с помощью 5% раствора надуксусной кислоты. Такая модификация СТК позволяет значительно улучшить проникновение клеток внутрь матрикса после заселения [17].

### **Матриксы на основе полимеров**

Матриксы для тканевой инженерии уретры могут быть изготовлены из различных материалов: так, например, полигликолид (PGA), полилактид (PLA), поликапролактон (PCL) и их сополимеры используются в хирургии для изготовления шовного материала уже много лет [54]. Эти материалы были одобрены для клинического использования во многих странах [54]. Благодаря своим свойствам они также широко распространены в тканевой инженерии. Сетки, изготовленные из синтетических материалов, прочны, широкодоступны и недороги [55]. Процесс изготовления синтетических матриксов значительно проще и дешевле для стандартизации, чем для матриксов на основе децеллюляризованных тканей. Синтетические

матриксы могут иметь разную форму, пористость, а также механические свойства. Большое количество методов может быть использовано для создания пористости матриксов, включая фазовую сепарацию, склейку волокна, газовое вспенивание, сублимационную сушку, электро-спиннинг и т.д. [54]. Плотность и размер пор — важные параметры синтетических матриксов. Они определяют множество других характеристик, включая возможность пролиферации клеток внутри конструкции, биосовместимость, прочность, время деградации. В отношении тканевой инженерии уретры также важным фактором может являться распределение пор по размеру в толще матрикса. Имеет смысл изготовление матрикса с малыми порами на внутренней поверхности конструкции для предотвращения проникновения эпителиальных клеток вглубь конструкции. Такие поры позволят питательным веществам и ростовым факторам диффундировать к внутреннему клеточному слою конструкции [55]. Синтетические полимеры для тканевой инженерии не индуцируют иммунного ответа, но они и не взаимодействуют с клетками, как это делают биологические матриксы, что может значительно ухудшать пролиферацию клеток на их поверхности [55]. Эта проблема может быть частично решена гибридизацией таких матриксов с натуральными полимерами, такими как фибрин и коллаген. Гибридный губчатый матрикс, созданный на основе синтетического полимера PLGA и коллагена, имеет такую же механическую прочность, что и матрикс из PLGA, однако гораздо более привлекателен для клеточной адгезии и пролиферации [56–58]. М. Magnan и соавт. [59] применили иной подход к созданию тканеинженерной конструкции трансплантата для уретропластики, который предполагает использование матрикса, изготовленного из коллагена, продуцируемого аутологичными фибробластами пациента. Такая конструкция является полностью безопасной и биосовместимой. Этот метод изготовления плоских имплантатов был впервые применен в тканевой инженерии кожных трансплантатов [58]. Получение коллагеновых листов производится культивированием фибробластов в среде, содержащей 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты. По истечении 4 нед культивирования в таких условиях образуется тонкий коллагеновый листок, содержащий в своей толще фибробласты. После этого листок может быть скручен или сложен для увеличения толщины конструкции и заселен аутологичными эпителиальными клетками [59].

### **Обзор клинических исследований**

Первое клиническое исследование тканеинженерной уретры было проведено на 6 мальчиках, страдающих тяжелой гипоспадией [9]. Тканеинженерная уретра в этом исследовании была создана при помощи аутологичных уротелиальных клеток мочевого пузыря. Аллогенная деэпителизованная дерма была использована в качестве матрикса. Заместительная уретропластика была выполнена накладкой (onlay). Ширина заместительного трансплантата во всех шести случаях — 10 мм. На протяжении последующего периода наблюдения — 6–8 лет — все пациенты были удовлетворены результатами операции. Уретроскопия показала хорошо сформированную и широкую уретру. По результатам биопсии уротелий и подслизистый слой пениальной уретры были в нормальном состоянии без признаков воспаления [9].

Другое успешное клиническое исследование заместительной уретропластики с помощью тканеинженерной уретры выполнено с участием пяти мальчиков, страдаю-

ших тяжелой травмой задней уретры. У всех пациентов проведена биопсия мочевого пузыря для получения клеток для тканеинженерной уретры. Гладкие миоциты и уротелиальные клетки прокультивированы на протяжении 3–6 нед до получения достаточного для конструкции объема ( $1-3 \times 10^7$  кл/см<sup>2</sup> поверхности матрикса). Матрикс был изготовлен из сетки, состоящей из PGA и PLGA в отношении 1:1, тубулирован; уротелиальные клетки посажены на внутреннюю поверхность, а гладкие миоциты — на внешнюю. Полученная конструкция была проинкубирована в культуральной среде в течение 7 дней. Длина трубчатой конструкции варьировала от 4 до 6 см. Клиническая эффективность уретропластики с использованием полученных конструкций продемонстрирована во всех случаях. Пациенты были удовлетворены результатам операции, а на протяжении периода наблюдения (составившего от 36 до 76 мес) не возникло осложнений. Полученные конструкции после трансплантации гистологически и функционально были схожи с нормальным органом [10].

Была предпринята попытка пластики тканеинженерной конструкции для лечения тяжелых форм стриктуры уретры — рецидивирующей стриктуры после склерозирующего лишая [12]. Пяти участникам, четырем из которых уже проводилось лечение стриктур, в том числе с помощью уретропластики, выполнена операция с использованием тканеинженерной конструкции из аутологичных клеток слизистой оболочки щеки самих пациентов (кэратиноцитов и фибробластов) и децеллюляризированной донорской дермы в качестве матрикса. Стриктуры находились в луковичном и губчатом отделах уретры. Через 8 мес после операции у одного пациента трансплантат пришлось полностью удалить из-за развившегося фиброза. У остальных четырех пациентов произошло приживление конструкции, однако в периоде наблюдения понадобились дополнительные вмешательства в виде дилатации и/или уретротомии для поддержания функции органа. Несмотря на то, что всем пациентам данного исследования после уретропластики понадобилось дополнительное лечение, в 4 из 5 случаев тканеинженерная конструкция прижилась без рецидива стриктуры на момент окончания периода наблюдения (32–37 мес).

Исследование тканеинженерной конструкции для лечения стриктуры уретры с участием одного пациента с патологическим сужением луковичного отдела мочеиспускательного канала протяженностью 2,5 см было проведено в России [60]. Конструкция представляла собой децеллюляризованную сосудистую матрицу, заселенную аутологичными клетками слизистой оболочки щеки. Ранний послеоперационный период прошел без осложнений. Через 12 мес после операции возник рецидив стриктуры уретры в середине тканеинженерной конструкции, который потребовал дополнительной операции в виде анастомотической уретропластики. В течение 5 мес после повторной операции признаков нарушения мочеиспускания не наблюдалось. Результаты гистологического исследования показали, что конструкция не вызвала воспалительного ответа, а матрикс конструкции был полностью резорбирован. Эффективность этой конструкции остается под вопросом, так как она была использована только у одного пациента, для которого потребовалась повторная уретропластика.

### Заключение

По сложности конструкций тканевую инженерию можно разделить на инженерию тканей плоских, трубчатых, полых и паренхиматозных органов. В то время как создание тканей паренхиматозных органов, таких как поч-

ки и печень, до сих пор представляет собой большую сложность, трубчатые и полые органы, изготовленные с помощью методов тканевой инженерии, проходят первые клинические испытания. Тканевая инженерия уретры — это пример эволюционирования из теоретической концепции создания тканеинженерной конструкции до первых клинических исследований. Ее дальнейшее развитие и применение в клинической практике связано как с модификацией самих конструкций, так и с поиском оптимальных доклинических моделей. Действительно, большинство доклинических исследований проводятся на здоровых кроликах или собаках, у которых дефект уретры производится простым иссечением тканей. Последующая пластика тканеинженерным трансплантатом, состоящим из клеток и биосовместимого матрикса, как правило, заканчивается успешно даже в случае круговой одностадийной пластики. Между тем в клинической практике успех уретропластики зависит не только от выбора трансплантата, но и от состояния уретрального ложа в месте стриктуры — степени фиброза, а также этиологического фактора. В связи с этим для тестирования новых подходов к лечению различных типов стриктур необходима разработка доклинических моделей, повторяющих поражения мочеиспускательного канала, встречающихся в клинической практике.

Серьезным недостатком современных конструкций трансплантатов является отсутствие в их составе сосудистой сети. Трансплантаты из аутологичных тканей пациента имеют в своем составе сосуды, которые образуют анастомозы с сосудами уретрального ложа. Быстрое восстановление кровообращения трансплантата является одним из ключевых событий в успешной регенерации ткани мочеиспускательного канала после уретропластики. Тканеинженерные конструкции трансплантатов капиллярной сети не имеют, поэтому для их васкуляризации требуется прорастание сосудов губчатого тела после имплантации.

Остается открытым вопрос выбора оптимального матрикса для конструкции. Матрикс, изготовленные из децеллюляризованных тканей, имеют высокую клеточную и биологическую совместимость, однако их получение трудоемко и плохо поддается стандартизации. Более того, поскольку децеллюляризованные основы тканей мочевого пузыря и губчатого тела получают из органов мочевой системы свиней, то их клиническое использование может быть сопряжено с риском переноса опасных вирусных заболеваний, поэтому предпочтительнее применение матриксов на основе безопасных полимеров.

На наш взгляд, для новых исследований тканеинженерных конструкций трансплантатов для уретропластики перспективными являются гибридные пористые матриксы, сделанные на основе синтетических и натуральных полимеров, а также подход, основанный на использовании коллагеновых листов, произведенных аутологичными фибробластами.

### Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №15-15-00132 Новые фотополимеризующиеся биосовместимые композиции и скаффолды для регенеративной и реконструктивной урологии, создаваемые методом лазерного 3D-принтинга).

### Конфликт интересов

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



## ЛИТЕРАТУРА

- Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1–7. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009.
- Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol*. 2007;177(5):1667–1674. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.041.
- Lee YJ, Kim SW. Current management of urethral stricture. *Korean J Urol*. 2013;54(9):561–569. doi: 10.4111/kju.2013.54.9.561.
- Atala A, Kasper FK, Mikos AG. Engineering complex tissues. *Sci Transl Med*. 2012;4(160):160rv12. doi: 10.1126/scitranslmed.3004890.
- Atala A, Danilevskiy M, Lyundup A, et al. The potential role of tissue-engineered urethral substitution: clinical and preclinical studies. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(1):3–19. doi: 10.1002/term.2112.
- Young B, Lowe JS, Steven A, Heath JW. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. 5th ed. Elsevier, Churchill Livingstone; 2006. 448 p.
- Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н. *Гистология, цитология и эмбриология. Учебник для студентов медицинских ВУЗов*. — М.: МИА; 2007. — 600 с. [Kuznetsov SL, Mushkhambarov NN. *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh VUZov*. Moscow: MIA; 2007. 600 p. (In Russ).]
- Orabi H, AbouShwareb T, Zhang Y, et al. Cell-seeded tubularized scaffolds for reconstruction of long urethral defects: a preclinical study. *Eur Urol*. 2013;63(3):531–538. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.041.
- Fossum M, Skikuniene J, Orrego A, Nordenskjold A. Prepubertal follow-up after hypospadias repair with autologous in vitro cultured urothelial cells. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):755–760. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02659.x.
- Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, et al. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study. *Lancet*. 2011;377(9772):1175–1182. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62354-9.
- De Filippo RE, Kornitzer BS, Yoo JJ, Atala A. Penile urethra replacement with autologous cell-seeded tubularized collagen matrices. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9(3):257–264. doi: 10.1002/term.1647.
- Bhargava S, Patterson JM, Inman RD, et al. Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty-clinical outcomes. *Eur Urol*. 2008;53(6):1263–1271. doi: 10.1016/j.eururo.2008.01.061.
- Li C, Xu YM, Song LJ, et al. Urethral reconstruction using oral keratinocyte seeded bladder acellular matrix grafts. *J Urol*. 2008;180(4):1538–1542. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.013.
- Mikami H, Kuwahara G, Nakamura N, et al. Two-layer tissue engineered urethra using oral epithelial and muscle derived cells. *J Urol*. 2012;187(5):1882–1889. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.059.
- Xie M, Xu Y, Song L, et al. Tissue-engineered buccal mucosa using silk fibroin matrices for urethral reconstruction in a canine model. *Surg Res*. 2014;188(1):1–7. doi: 10.1016/j.jss.2013.11.1102.
- Li H, Xu Y, Xie H, et al. Epithelial-differentiated adipose-derived stem cells seeded bladder acellular matrix grafts for urethral reconstruction: an animal model. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(3–4):774–784. doi: 10.1089/ten.tea.2013.0122.
- Wu S, Liu Y, Bharadwaj S, et al. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32(5):1317–1326. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.006.
- Bodin A, Bharadwaj S, Wu S, et al. Tissue-engineered conduit using urine-derived stem cells seeded bacterial cellulose polymer in urinary reconstruction and diversion. *Biomaterials*. 2010;31(34):8889–8901. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.108.
- Beaghtler M, Grasso M 3rd. Flexible cystoscopic bladder biopsies: a technique for outpatient evaluation of the lower urinary tract urothelium. *Urology*. 1994;44(5):756–759. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80223-8.
- Lamb CR, Trower ND, Gregory SP. Ultrasound-guided catheter biopsy of the lower urinary tract: technique and results in 12 dogs. *J Small Anim Pract*. 1996;37(9):413–416. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02438.x.
- Cilento BG, Freeman MR, Schneck FX, et al. Phenotypic and cytogenetic characterization of human bladder urothelia expanded in vitro. *J Urol*. 1994;152(2 Pt 2):665–670. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00161-7.
- Duffey B, Monga M. *Principles of endoscopy*. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, editors. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 192–203. doi: 10.1016/b978-1-4160-6911-9.00008-6.
- Zhang YY, Ludwikowski B, Hurst R, Frey P. Expansion and long-term culture of differentiated normal rat urothelial cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2001;37(7):419–429. doi: 10.1290/1071-2690(2001)037<0419:ealtco>2.0.co;2.
- Bhargava S, Chapple CR. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU Int*. 2004;93(9):1191–1193. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04860.x.
- Peterson AC, Webster GD. Management of urethral stricture disease: developing options for surgical intervention. *BJU Int*. 2004;94(7):971–976. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.05088.x
- Filipas D, Fisch M, Fichtner J, et al. The histology and immunohistochemistry of free buccal mucosa and full-skin grafts after exposure to urine. *BJU Int*. 1999;84(1):108–111. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00079.x.
- Souza GF, Calado AA, Delcelo R, et al. Histopathological evaluation of urethroplasty with dorsal buccal mucosa: an experimental study in rabbits. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):345–354. doi: 10.1590/s1677-55382008000300012.
- Osman NI, Hillary C, Bullock AJ, et al. Tissue engineered buccal mucosa for urethroplasty: progress and future directions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;82–83:69–76. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.006.
- Bhargava S, Chapple CR, Bullock AJ, et al. Tissue-engineered buccal mucosa for substitution urethroplasty. *BJU Int*. 2004;93(6):807–811. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04723.x.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–228. doi: 10.1089/107632701300062859.
- van Dijk A, Niessen HW, Zandieh Doulabi B, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells towards cardiomyocytes is facilitated by laminin. *Cell Tissue Res*. 2008;334(3):457–467. doi: 10.1007/s00441-008-0713-6.
- Brzoska M, Geiger H, Gauer S, Baer P. Epithelial differentiation of human adipose tissue-derived adult stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330(1):142–150. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.02.141.
- Shi JG, Fu WJ, Wang XX, et al. Transdifferentiation of human adipose-derived stem cells into urothelial cells: potential for urinary tract tissue engineering. *Cell Tissue Res*. 2012;347(3):737–746. doi: 10.1007/s00441-011-1317-0.
- Yang B, Zheng JH, Zhang YY. Myogenic differentiation of mesenchymal stem cells for muscle regeneration in urinary tract. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(15):2952–2959.
- Kanematsu A, Yamamoto S, Iwai-Kanai E, et al. Induction of smooth muscle cell-like phenotype in marrow-derived cells among regenerating urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2005;166(2):565–573. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62278-x.
- Jack GS, Zhang R, Lee M, et al. Urinary bladder smooth muscle engineered from adipose stem cells and a three dimensional synthetic composite. *Biomaterials*. 2009;30(19):3259–3270. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.02.035.
- Васютин И.А., Люндуп А.В., Кузнецов С.Л. Моча как источник стволовых клеток для регенеративной медицины мочевыводящих путей. / II Национальный конгресс по регенеративной медицине; Декабрь 3–5, 2015; Москва. — С. 41. [Vasyutin IA, Lyundup AV, Kuznetsov SL. Mocha, kao istochnik stvolovykh kletok dlya regenerativnoi meditsiny mochevodyashchikh putei. (Conference proceedings) II Natsional'nyi kongress po regenerativnoi meditsine; 2015 dec 3–5; Moscow. p. 41. (In Russ).] Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_nkrm2015.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_nkrm2015.pdf). Ссылка активна на 21.01.2017.
- Zhang Y, McNeill E, Tian H, et al. Urine derived cells are a potential source for urological tissue reconstruction. *J Urol*. 2008;180(5):2226–2233. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.023.
- Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, et al. Multipotential differentiation of human urine-derived stem cells: potential for therapeutic applica-

- tions in urology. *Stem Cells*. 2013;31(9):1840–1856. doi: 10.1002/stem.1424.
40. Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, et al. Characterization of urine-derived stem cells obtained from upper urinary tract for use in cell-based urological tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(15–16):2123–2132. doi: 10.1089/ten.tea.2010.0637.
  41. Osborn SL, Thangappan R, Luria A, et al. Induction of human embryonic and induced pluripotent stem cells into urothelium. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(5):610–619. doi: 10.5966/sctm.2013-0131.
  42. Yang L, Geng Z, Nickel T, et al. Differentiation of human induced-pluripotent stem cells into smooth-muscle cells: two novel protocols. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147155. doi: 10.1371/journal.pone.0147155.
  43. De Filippo RE, Yoo JJ, Atala A. Urethral replacement using cell seeded tubularized collagen matrices. *Urology*. 2002;168(4 Pt 2):1789–1793. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64414-x.
  44. Feng C, Xu YM, Fu Q, et al. Reconstruction of three-dimensional neourethra using lingual keratinocytes and corporal smooth muscle cells seeded acellular corporal spongiosum. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(23–24):3011–3019. doi: 10.1089/ten.tea.2011.0061.
  45. Wu S, Liu Y, Bharadwaj S, et al. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32(5):1317–1326. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.006.
  46. Davis NF, Mooney R, Piterina AV, et al. Construction and evaluation of urinary bladder bioreactor for urologic tissue-engineering purposes. *Urology*. 2011;78(4):954–960. doi: 10.1016/j.urolgy.2011.06.036.
  47. Keane T, Saldin L, Badylak S. *Decellularization of mammalian tissues: preparing extracellular matrix bioscaffolds*. In: Tomlins P, editor. *Characterisation and design of tissue scaffolds*. Woodhead Publishing; 2015. p. 75–103. doi: 10.1016/B978-1-78242-087-3.00004-3.
  48. Feng C, Xu YM, Fu Q, et al. Evaluation of the biocompatibility and mechanical properties of naturally derived and synthetic scaffolds for urethral reconstruction. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94(1):317–325. doi: 10.1002/jbm.a.32729.
  49. Ralston DR, Layton C, Dalley AJ, et al. The requirement for basement membrane antigens in the production of human epidermal/dermal composites in vitro. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):605–615. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02758.x.
  50. Martino MM, Briquez PS, Ranga A, et al. Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(12):4563–4568. doi: 10.1073/pnas.1221602110.
  51. Catelas I, Dwyer JF, Helgerson S. Controlled release of bioactive transforming growth factor beta-1 from fibrin gels in vitro. *Tissue Eng Part C Methods*. 2008;14(2):119–128. doi: 10.1089/ten.tec.2007.0262.
  52. de Kemp V, de Graaf P, Fledderus JO, et al. Tissue engineering for human urethral reconstruction: systematic review of recent literature. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118653. doi: 10.1371/journal.pone.0118653.
  53. Kundu AK, Gelman J, Tyson DR. Composite thin film and electrospun biomaterials for urologic tissue reconstruction. *Biotechnol Bioeng*. 2011;108(1):207–215. doi: 10.1002/bit.22912.
  54. Tomlins P, editor. *Characterisation and design of tissue scaffolds*. Woodhead Publishing; 2015. 294 p. doi: 10.1016/c2013-0-16452-5.
  55. Chen G, Kawazoe N. *Preparation of polymer-based porous scaffolds for tissue engineering*. In: Tomlins P, editor. *Characterisation and design of tissue scaffolds*. Woodhead Publishing; 2015. p. 105–125. doi: 10.1016/B978-1-78242-087-3.00005-5.
  56. Nakanishi Y, Chen G, Komuro H, et al. Tissue-engineered urinary bladder wall using PLGA mesh-collagen hybrid scaffolds: a comparison study of collagen sponge and gel as a scaffold. *J Pediatr Surg*. 2003;38(12):1781–1784. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.08.034.
  57. Salem SA, Hwei NM, Bin Saim A, et al. Poly(lactic-co-glycolic acid) mesh coated with fibrin or collagen and biological adhesive substance as a prefabricated, degradable, biocompatible, and functional scaffold for regeneration of the urinary bladder wall. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(8):2237–2247. doi: 10.1002/jbm.a.34518.
  58. Auger FA, Remy-Zolghadri M, Grenier G, Germain L. A truly new approach for tissue engineering: the LOEX self-assembly technique. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2002;(35):73–88. doi: 10.1007/978-3-662-04816-0\_6.
  59. Magnan M, Levesque P, Gauvin R, et al. Tissue engineering of a genitourinary tubular tissue graft resistant to suturing and high internal pressures. *Tissue Eng Part A*. 2009;15(1):197–202. doi: 10.1089/ten.tea.2007.0303.
  60. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Николенко В.Н., и др. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки шейки: первый опыт // *Урология*. — 2015. — №3 — С. 4–10. [Glybochko PV, Alyaev JuG, Nikolenko VN, et al. Tissue-engineered substitution urethroplasty based on decellularized vascular matrix and autologous cells of the buccal mucosa: the first experience. *Urologiya*. 2015;(3):4–10. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Васютин Игорь Алексеевич**, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии лечебного факультета, младший научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (336) 955-90-07, e-mail: ivasyutin@yahoo.com,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0594-7423>, SPIN-код: 1872-8347

**Людуп Алексей Валерьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом передовых клеточных технологий Института регенеративной медицины ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: lyundup@gmail.com,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0102-5491>, SPIN-код: 4954-3004

**Винаров Андрей Зиновьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1, e-mail: avinarov@mail.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9510-9487>, SPIN-код: 5174-2233

**Бутнару Денис Викторович**, кандидат медицинских наук, директор Института регенеративной медицины ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: butnaru\_dv@mail.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, SPIN-код: 2408-5133

**Кузнецов Сергей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии лечебного факультета, ФГБОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Адрес: 125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 3, e-mail: vakmedbiol@rambler.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, SPIN-код: 3824-2646

# Эффективность мероприятий по рациональному использованию антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара: результаты 7-летнего фармакоэпидемиологического исследования

**Обоснование.** Нерациональное использование лекарств, включая чрезмерное и неправильное применение антибиотиков, остается серьезной проблемой здравоохранения. Поэтому исследования, посвященные изучению методов улучшения применения лекарств в клинической практике, сохраняют актуальность. **Цель исследования:** оценить эффективность мероприятий, направленных на оптимизацию использования антибактериальных средств в хирургических отделениях многопрофильного стационара. **Методы.** Комплекс мероприятий включал создание локальных протоколов по периоперационной антибактериальной профилактике, их обсуждение с врачами профильных отделений, издание приказа о внедрении разработанных протоколов, внесение изменений в лист назначений для регистрации первой дооперационной дозы, организацию аудита по вопросам применения антибиотиков и предоставление «обратной связи», консультации врача клинического фармаколога. Оценка эффективности вмешательств проведена на основании анализа изменения объемов и структуры потребления антибиотиков в хирургических отделениях стационара с использованием АТС/DDD-методологии. Сравнение изучаемых исходов осуществляли до и после проведения мероприятий и между отделениями. Объем потребления антибактериальных средств (АТСJ01) измеряли как число установленных дневных доз на 100 койко-дней (DDD/100 койко-дней) (показатель, рекомендованный ВОЗ) и на 100 пролеченных пациентов (DDD/100 пролеченных пациентов). **Результаты.** С 2006 по 2012 г. отмечено уменьшение применения антибиотиков в хирургических отделениях на 188 DDD/100 пролеченных пациентов. Противоположные результаты получены при использовании показателя DDD/100 койко-дней (увеличение на 2,5 DDD/100 койко-дней), что определяется его зависимостью от показателей работы стационара и их интенсивными изменениями в течение изучаемого периода. Изменения объема и структуры антибактериальной терапии различались в разных отделениях. Наиболее выраженные положительные изменения отмечены в отделении сосудистой хирургии: снижение потребления антибиотиков в целом на 298 DDD/100 пролеченных пациентов, уменьшение использования цефалоспоринов III поколения со 141 до 38 DDD/100 пролеченных пациентов. Это сопровождалось сохранением на прежнем (низком) уровне использования антибиотиков резерва. Отсутствие уменьшения объема потребления антибиотиков в отделении абдоминальной хирургии, а также активное применение антибиотиков широкого спектра (цефалоспорины III поколения, фторхинолоны) сопровождалось увеличением использования антибиотиков резерва (карбапенемы) в течение периода исследования. Положительные изменения в потреблении антибиотиков соотносились с позитивным отношением заведующего отделением к проводимым вмешательствам; наиболее выраженное снижение потребления антибиотиков мы наблюдали сразу после издания приказа о периоперационной антибактериальной профилактике. **Заключение.** Комплекс мероприятий эффективен для улучшения использования антибиотиков. Результаты исследования обосновывают целесообразность применения показателя DDD/100 пролеченных пациентов в дополнение к рекомендованному ВОЗ показателю DDD/100 койко-дней, зависящему от показателей работы стационара, для анализа потребления лекарств.

**Ключевые слова:** оценка использования лекарственных средств, антибактериальные средства, фармакоэпидемиология.

**(Для цитирования:** Кораблёва А.А., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е. Эффективность мероприятий по рациональному использованию антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара: результаты 7-летнего фармакоэпидемиологического исследования. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):26–32. doi: 10.15690/vramn704)

## Обоснование

Рациональное использование лекарственных средств признано важной частью политики здравоохранения, так как оно приводит к улучшению исходов заболеваний, показателей здоровья и способствует сокращению финансовых затрат. Несмотря на предпринимаемые усилия, инициированные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) еще в 70-е годы прошлого века, и отдельные достигнутые результаты, многие проблемы использования лекарственных средств сохраняются (например, чрезмерное и нерациональное их назначение, некорректное продвижение и др.) [1–3].

В связи с этим исследования, направленные на изучение эффективности мероприятий по улучшению использования лекарств, включающие различные стратегии, и проведенные в условиях разных систем здравоохранения, сохраняют актуальность в современном мире [4–7].

Особую актуальность в последние десятилетия получили проблемы рационального использования антибиотиков. С нерациональным и избыточным их назначением связывают формирование бактериальной резистентности. Появление микроорганизмов с множественной устойчивостью, распространенных преимущественно во внутрибольничной среде, значительно ограничило выбор антибиотиков для лечения инфекций. Инфекции, вызванные

резистентными бактериями, сопровождаются более высокой смертностью и увеличением стоимости лечения вследствие неудач эмпирической терапии [8, 9].

**Целью исследования** была оценка эффективности мероприятий, направленных на оптимизацию использования антибактериальных средств в хирургических отделениях многопрофильного стационара.

## Методы

### Дизайн исследования

Сравнительное проспективное изучение эффективности мероприятий, направленных на оптимизацию использования антибиотиков в хирургических отделениях стационара до и после их проведения.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе крупного многопрофильного стационара (1176 коек на конец 2012 г.). В 2006 г. стационар включал следующие хирургические отделения: ожоговой хирургии, колопроктологии, нейрохирургии, урологии, пересадки почки, сосудистой хирургии, травматологии, гнойной хирургии, торакальное, абдоминальное, эндоскопическое, отоларингологические № 1 и № 2, челюстно-лицевое, офтальмологические. В течение периода наблюдения в стационаре была проведена

реструктуризация с изменением числа коек, объединением некоторых отделений, переносом ряда отделений в специализированные клиники (офтальмологические отделения) и объединение с другим специализированным стационаром (травматологии). В исследование включены только те отделения, которые мы наблюдали с 2006 до 2012 г.: ожоговой хирургии, колопроктологии, урологии, пересадки почки, сосудистой хирургии, гнойной хирургии, торакальное, абдоминальное, эндоскопическое, отоларингологические. Для отделений нейрохирургии I и травматологии I расчеты проведены за период 2006–2009 гг. отдельно для каждого из них (не включая их в анализ по использованию антибиотиков по хирургическим отделениям в целом), так как сведения для этих отделений после 2009 г. были недоступны вследствие изменения системы учета лекарственных средств.

### Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила семь лет.

### Описание вмешательства

С целью улучшения использования антибиотиков был разработан комплекс мероприятий образовательного и методологического характера [10, 11] на основе 12 рекомендованных вмешательств ВОЗ [12]:

- 1) созданы локальные протоколы периоперационной антибактериальной профилактики для хирургических

A.A. Korableva, E.V. Yudina, L.E. Ziganshina

Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

## Efficacy of Management for Rational Use of Antibiotics in Surgical Departments at a Multi-Disciplinary Hospital: Results of a 7-year Pharmacoepidemiological Research

**Background.** Irrational medicine use including excessive use and abuse of antibiotics remains a crucial problem for the healthcare systems. In this regard, studies examining approaches to improving the clinical use of medicines are highly important. **Aim:** to assess the efficacy rate of management for the rational use of antibiotics in surgical departments of a multi-disciplinary hospital. **Material and methods.** The intervention complex combined the research, educational, and methodological activities: local protocols for perioperative antibiotic prophylaxis (PABP) for various surgical departments were developed; local PABP protocols were discussed with the physicians of specialized surgical departments; official order on implementation of PABP was issued; the list of drug prescriptions for registration of the first pre-operative antibiotic dose was changed; audit and feedback processes were introduced as well as consultations of a clinical pharmacologist were implemented. We assessed the efficacy rate of the interventions basing on the changes in consumption of antibiotics (both quantitatively and qualitatively) at surgical departments of a hospital using ATC/DDD methodology. Comparison of the studied outcomes was performed before and after the intervention implementation and between the departments (vascular and abdominal surgery). The consumption of antibacterial agents (ATCJ01) was measured as a number of defined daily doses (DDD) per 100 bed-days (DDD/100 bed-days, indicator recommended by the World Health Organization, WHO) and DDD per 100 treated patients (DDD/100 treated patients). **Results.** From 2006 to 2012, a decrease in antibacterial consumption in surgical departments by 188 DDD/100 treated patients was observed. We obtained the opposite results when using an indicator of DDD/100 bed-days (increase by 2.5 DDD/100 bed-days) which could be explained by the dependence on indices of overall hospital work and its changes during the examined period. Observed changes in antibacterial consumption varied in different surgical departments. The most pronounced positive changes were noted in the department of vascular surgery: decrease in total antibacterial consumption by 298 DDD/100 treated patients, decrease in the use of cephalosporins of the III generation from 141 to 38 DDD/100 treated patients. These positive changes were accompanied by the same (low) level of consumption/use of reserve antibiotics. In the department of abdominal surgery, there was no decrease in total antibiotic consumption, as well as in consumption of broad-spectrum cephalosporins of the III generation and fluoroquinolones, and we observed an increase in the use of reserve antibiotics (carbapenems) during the study period. Positive changes in antibiotic consumption were associated with the positive attitude of the manager/head of the department towards interventions: we observed the most pronounced decrease in antibiotic consumption straight after the publication of the administrative order on perioperative antibacterial prophylaxis. **Conclusion.** The combination of scientific, educational, and methodological interventions is effective for improving antibiotic application. The study results provide the rationale for analyzing the drug consumption using the DDD/100 treated patients measure in addition to the WHO-recommended indicator of DDD/100 bed-days which depends on overall hospital performance.

**Key words:** health services research, drug utilization evaluation, pharmacoepidemiology, anti-bacterial agents, humans.

(**For citation:** Korableva AA, Yudina EV, Ziganshina LE. Efficacy of Management for Rational Use of Antibiotics in Surgical Departments at a Multi-Disciplinary Hospital: Results of a 7-year Pharmacoepidemiological Research. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):26–32. doi: 10.15690/vramn704)

отделений различного профиля; проведены семинары, на которых с врачами профильных отделений с участием клинического фармаколога, заведующего отделением и заместителя главного врача по хирургии обсуждены локальные протоколы по антибактериальной профилактике в хирургии (06/2007);

- 2) разработанные протоколы внедрены приказом по медицинской организации (10/2008);
- 3) внесены изменения в лист назначений для регистрации первой дооперационной дозы (10/2008);
- 4) организован аудит и предоставление «обратной связи» (с 07/2008 по 12/2012);
- 5) организованы консультации клинического фармаколога по вопросам назначения антибиотиков в случае наличия затруднений у лечащего врача при выборе антибактериального средства, а также при назначении антибиотиков резерва.

**Исходы исследования**

Для оценки результатов проводимых мероприятий изучали изменение объемов и структуры потребления антибиотиков в хирургических отделениях стационара.

В качестве дополнительных исходов были проанализированы летальность и средняя длительность койко-дня.

28

**Анализ в подгруппах**

Анализ эффективности мероприятий по улучшению использования антибактериальных средств проводили в целом в хирургических отделениях стационара, включенных в исследование (см. условия проведения), а также в каждом из этих отделений отдельно и сравнивали показатели до/после в отделениях, сопоставимых по объему и характеристикам оперативных вмешательств.

**Методы регистрации исходов**

Оценку изменения потребления антибиотиков проводили по данным из аптеки с использованием АТС/DDD-методологии (Anatomical Therapeutic Chemical, анатомо-терапевтическо-химическая классификация; Defined Daily Dose, установленная суточная доза), рекомендованной ВОЗ [13–16]. Объем потребления антибиотиков (АТС J01) измеряли как число установленных дневных доз на 100 койко-дней (DDD/100 койко-дней) (показатель, рекомендованный ВОЗ) и на 100 пролеченных пациентов (DDD/100 пролеченных пациентов). Расчеты проводили с помощью программного обеспечения, разработанного на базе 1С с целью непрерывного мониторинга потребления лекарственных средств в отделениях стационара.

Для изучения влияния вмешательств на дополнительные исходы (летальность, средняя длительность койко-дня) использовали показатели отдела статистики по соответствующим отделениям.

**Результаты**

**Хирургические отделения (в целом)**

Результаты исследования показали, что в период с 2006 по 2012 г. объем потребления антибактериальных средств в хирургических отделениях стационара был уменьшен с 622 до 434 DDD/100 пролеченных пациентов (рис. 1). Уменьшение объема использования антибиотиков было отмечено уже в процессе проведения мероприятий (разработка локальных протоколов и проведение семинаров в отделениях), но более значимые изменения мы наблюдали в 2009 г. после утверждения локального нормативного акта (приказа). Небольшое увеличение объема

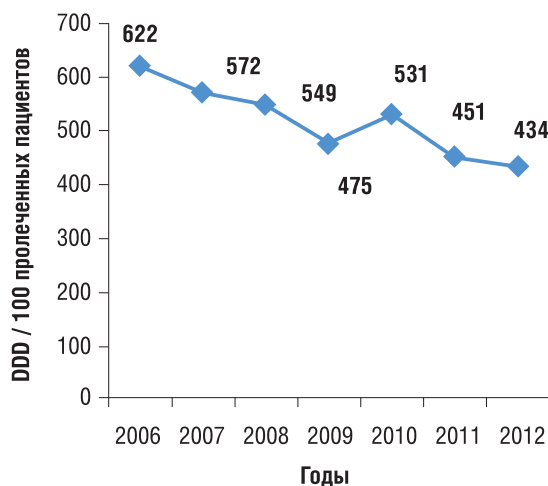


Рис. 1. Изменение объема потребления антибактериальных средств системного действия (J01) в хирургических отделениях

потребления антибиотиков (с 475 в 2009 до 531 DDD/100 пролеченных пациентов в 2010 г.) также совпало по времени с проведением административных мероприятий, осуществляемых на государственном уровне (начало внедрения в практику лечебных учреждений здравоохранения стандартов оказания медицинской помощи), с последующим уменьшением к 2011–2012 гг. (см. рис. 1).

При анализе результатов исследования по показателю DDD/100 койко-дней в период с 2006 до 2009 г., так же как и по показателю DDD/100 пролеченных пациентов, мы наблюдали уменьшение объема потребления антибиотиков с максимальным снижением в 2009 г. (рис. 2). Вместе с тем с 2009 по 2012 г. тенденции в изменении объема потребления антибактериальных средств по двум анализируемым показателям различались. В этот период отмечено нарастание объема использования антибиотиков по показателю DDD/100 койко-дней до 45,0 (выше исходного значения 2006 г.) в отличие от показателя DDD/100 пролеченных пациентов, в соответствии с которым происходило дальнейшее снижение потребления антибиотиков. Увеличение объема потребления антибиотиков с 2009 по 2012 г. по показателю DDD/100 койко-дней связано с тем, что в этот период наиболее интенсивно происходили процессы реструктуризации в хирургических отделениях стационара — сокращение числа коек за счет увеличения оборота койки (увеличение числа пролеченных пациентов при одновременном уменьшении чис-

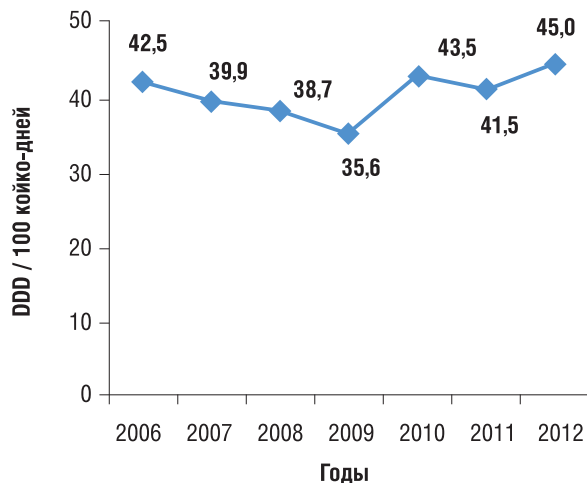


Рис. 2. Изменение объема потребления антибактериальных средств системного действия (J01) в хирургических отделениях

ла койки). Следовательно, при оценке изменения объемов потребления лекарственных средств с течением времени с помощью показателя DDD/100 койко-дней необходимо учитывать, что на величину последнего могут оказывать влияние некоторые показатели работы стационара.

Таким образом, в течение наблюдаемого периода произошло уменьшение числа установленных дневных доз (DDD) антибактериальных средств (J01) на 100 пролеченных пациентов. В этот же период выявлено увеличение числа DDD этих лекарственных средств на 100 койко-дней, что связано с изменением показателей работы стационара. Последний факт может быть важен для оценки изменений финансовой составляющей лекарственного обеспечения при оплате лечения «за койко-день».

При анализе потребления различных фармакологических групп антибиотиков в отделениях хирургического профиля в целом выявлено уменьшение использования пенициллинов (с 200 до 6 DDD/100 пролеченных пациентов), а также увеличение применения антибиотиков широкого спектра — цефалоспоринов III поколения (на 36 DDD/100 пролеченных пациентов) и фторхинолонов (на 65 DDD/100 пролеченных пациентов). Цефалоспорины III поколения и фторхинолоны были самыми назначаемыми антибиотиками в 2012 г. Отмечена тенденция к увеличению потребления карбапенемов и гликопептидов. Произошло уменьшение использования аминогликозидов.

Вместе с тем изменения объема и структуры потребления антибиотиков в различных хирургических отделениях в значительной степени различались. Далее мы представляем результаты исследования в тех отделениях, в которых выявлены наиболее значимые положительные или отрицательные изменения.

#### Отделение сосудистой хирургии

Наиболее выраженные и стойкие положительные изменения были отмечены в отделении сосудистой хирургии. Выявлено снижение объема использования антибиотиков с 430 до 132 по показателю DDD/100 пролеченных пациентов и с 25,1 до 15,8 по показателю DDD/100 койко-дней (рис. 3, 4). Наиболее используемыми антибиотиками в 2011–2012 гг. были цефалоспорины II поколения и защищенные пенициллины (в целом 63 DDD/100 пролеченных пациентов). Отмечено уменьшение применения цефалоспоринов III поколения со 141 в 2006 до 38 DDD/100 пролеченных пациентов в 2012 г. В течение изучаемого периода не было увеличения использования фторхинолонов, карбапенемов и гликопептидов (рис. 5). Уровень летальности в отделении не изменился в течение периода наблюдения, средняя длительность койко-дня уменьшилась.

Подобные изменения по структуре используемых антибиотиков были выявлены в отделениях нейрохирургии I и травматологии в период с 2006 по 2009 г. Самыми назначаемыми антибиотиками в 2009 г. в этих отделениях были цефалоспорины I–II поколения. Сведения для этих отделений после 2009 г. недоступны вследствие изменения системы учета лекарственных средств в названных отделениях в процессе реструктуризации.

#### Отделение абдоминальной хирургии (включая эндоскопическую)

Не выявлено изменений объема потребления антибиотиков на фоне проводимых вмешательств в отделении абдоминальной хирургии по показателю DDD/100 пролеченных пациентов (см. рис. 3). При оценке изменений объема использования антибиотиков с помощью показателя

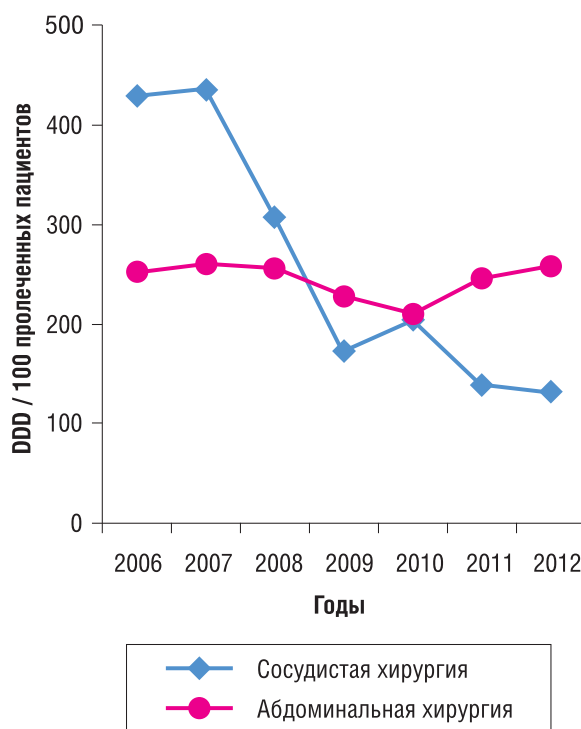


Рис. 3. Изменение объема потребления антибактериальных средств системного действия (J01) в отделениях сосудистой и абдоминальной хирургии

Далее мы представляем результаты исследования в тех отделениях, в которых выявлены наиболее значимые положительные или отрицательные изменения.

Анализ использования антибиотиков различных фармакологических классов выявил, что в 2012 г. самыми назначаемыми антибактериальными средствами в этом отделении были фторхинолоны и цефалоспорины III поколения. В период с 2006 по 2012 г. произошло небольшое

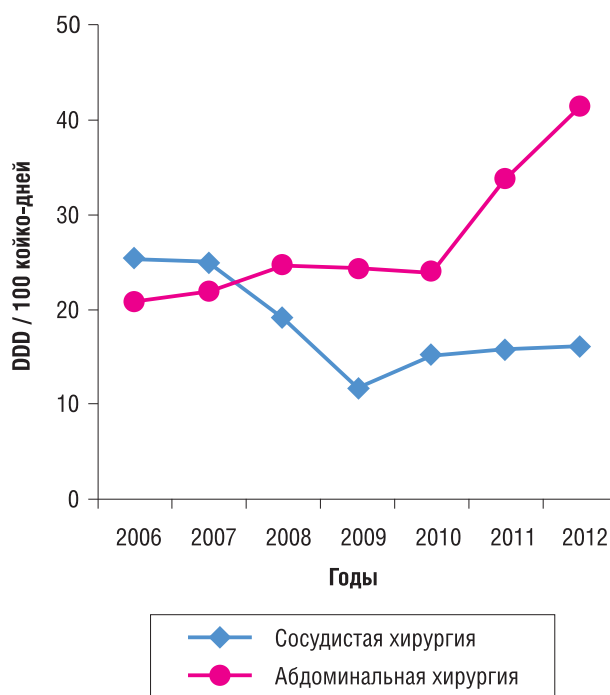


Рис. 4. Изменение объема потребления антибактериальных средств системного действия (J01) в отделениях сосудистой и абдоминальной хирургии

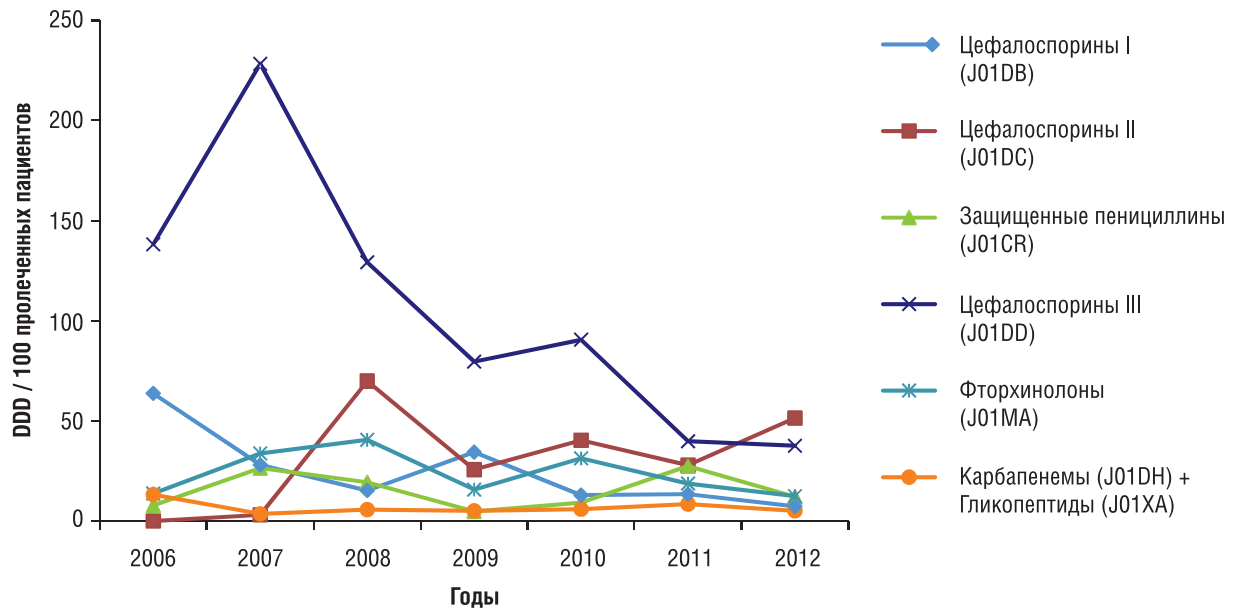


Рис. 5. Изменение объема потребления антибактериальных средств системного действия различных фармакологических групп в отделении сосудистой хирургии

увеличение применения защищенных пенициллинов, фторхинолонов и антибиотиков группы резерва (имипенем, меропенем) — на 12, 12 и 4 DDD/100 пролеченных пациентов соответственно.

### Обсуждение

На фоне комплексных мероприятий, направленных на улучшение использования антибиотиков в хирургических отделениях стационара, в период с 2006 по 2012 г. произошло уменьшение их применения (на 188 DDD/100 пролеченных пациентов). Противоположные результаты получены при использовании показателя DDD/100 койко-дней (увеличение на 2,5 DDD/100 койко-дней), что определяется его зависимостью от ряда показателей работы стационара и интенсивными изменениями последних на протяжении изучаемого периода.

Вместе с тем изменения объема и структуры потребления антибиотиков значительно отличались в разных отделениях. Наиболее значимые положительные изменения мы наблюдали в отделении сосудистой хирургии, где на фоне снижения общего объема потребления антибиотиков (на 298 DDD/100 пролеченных пациентов) значительно уменьшилось использование цефалоспоринов III поколения и возросло применение антибиотиков, рекомендованных для периоперационной антибактериальной профилактики (цефалоспорины II поколения, защищенные пенициллины) на основе принципов доказательной медицины, которые стали самыми назначаемыми антибиотиками в 2011–2012 гг. Эти изменения сопровождалось сохранением на прежнем низком уровне потребления фторхинолонов, карбапенемов и гликопептидов, что, как мы полагаем, косвенно свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния уменьшенного (рационального) применения антибиотиков и перехода на препараты более узкого спектра действия на клинические исходы — послеоперационные инфекционные осложнения. Согласно результатам Кокрейновского систематического обзора, посвященного профилактике инфекций при реконструктивных операциях на артериях, введение антибиотиков более 24 ч, по-видимому, не приносит дополнительной пользы (относительный

риск (ОР) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,82 до 1,98) [17]. Авторы этого обзора рекомендуют применение антибиотиков с активностью против грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. В исследованиях, включенных в обзор, были использованы цефалоспорины I–II поколения (цефазолин, цефуроксим, цефрадин, цефокситин, цефомандол), защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат), антибиотики разных групп (диклоксациллин, ванкомицин, тейкопланин, рифампицин, тобрамицин+линкомицин, метициллин+нетилмицин и др.). Ни в одном из исследований этого обзора не были использованы цефалоспорины III поколения.

Отсутствие уменьшения объема потребления антибиотиков в отделении абдоминальной хирургии, а также сохранение активного применения антибиотиков широкого спектра (цефалоспорины III поколения, фторхинолоны) сопровождалось увеличением использования антибиотиков резерва (карбапенемы) в течение периода исследования, что согласуется с результатами других исследований. Внедрение в клиническую практику результатов Кокрейновских систематических обзоров, посвященных профилактике инфекционных осложнений при операции грыжесечения [18], аппендэктомии [19], при остром тяжелом панкреатите [20], могли бы улучшить использование антибактериальных средств. Следует отметить, что доля «чистых» и «условно чистых» операций (когда рассматривается вопрос о профилактическом применении антибиотиков) в абдоминальной хирургии меньше в сравнении с отделением сосудистой хирургии, в связи с чем ожидаемая степень влияния вмешательств на потребление антибиотиков в абдоминальной хирургии изначально была меньше, однако никаких положительных изменений мы не выявили.

Частота применения цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов коррелирует с резистентностью бактерий группы кишечной палочки (*Escherichia coli sp. u Klebsiella sp.*) к этим антибиотикам [21, 22], что сопровождается увеличением применения карбапенемов и появлением полирезистентных микроорганизмов (включая устойчивых к карбапенемам) [23].

Дизайн настоящего исследования не позволяет сделать достоверные выводы о причинах различий выра-

женности эффекта мероприятий в разных отделениях. Положительные изменения выявлены преимущественно в тех отделениях, где антибиотики в основном применяли с целью профилактики хирургических инфекций.

При проведении исследования не удалось организовать регистрацию послеоперационных инфекционных осложнений и, соответственно, оценить влияние на них мероприятий по внедрению периоперационной антибактериальной профилактики. Улучшение клинических исходов является наиболее важным результатом любых мероприятий, проводимых в здравоохранении. Основной причиной отсутствия учета наиболее значимых клинических исходов была незаинтересованность работников здравоохранения в регистрации послеоперационных инфекционных осложнений (и других нозокомиальных инфекций) в условиях существующей организации службы эпидемиологического надзора.

Для оценки изменения объема потребления антибиотиков с течением времени были использованы два показателя: DDD/100 койко-дней и DDD/100 пролеченных пациентов. Выявлена зависимость величины показателя DDD/100 койко-дней от некоторых показателей работы стационара (средней длительности койко-дня, числа пролеченных пациентов). Поэтому в период 2009–2012 гг., когда наиболее интенсивно происходило изменение этих показателей стационара (увеличение числа пролеченных больных при уменьшении средней длительности койко-дня), показатели, используемые для изучения изменения объемов использования антибиотиков, оказались разнонаправленными: снижение показателя DDD/число пролеченных пациентов и увеличение показателя DDD/100 койко-дней. Таким образом, понимание изменений показателей работы стационара во времени является необходимым условием для анализа наблюдаемых тенденций в потреблении антибиотиков в случае выбора показателя DDD/100 койко-дней. Использование показателя DDD/100 пролеченных пациентов в дополнение к DDD/100 койко-дней дает более точное и глубокое представление о потреблении лекарственных средств. В подобных условиях важен выбор правильного показателя для оценки влияния потребления антибиотиков на резистентность микроорганизмов и клинические исходы. В ряде других исследований также было показано, что использование стандартных показателей, рекомендованных для изучения объема потребления лекарственных средств (DDD/100 койко-дней или DDD/1000 жителей в день), не всегда является оптимальным [24] или требует дополнительных данных для точной оценки происходящих явлений [25].

#### Ограничения исследования

Дизайн исследования относится к исследованиям «до и после» вмешательства и не имеет контрольной группы (без вмешательства): мы сравнивали сопоставимые отделения между собой. В связи с этим трудно отделить

истинный вклад проводимых нами мероприятий в изменение подходов к назначению лекарственных средств от вклада других влияний, которые также могли оказать воздействие на тактику применения антибиотиков (деятельность фармацевтических организаций по продвижению лекарственных средств, изменение финансирования учреждения и отделений, проведение государственных программ и др.).

#### Заключение

Комплекс мероприятий для уменьшения использования антибиотиков в хирургических отделениях стационара по показателю DDD/100 пролеченных пациентов оказался эффективен. В одном из отделений это позволило достичь трехкратного уменьшения объема потребления антибиотиков в целом, четырехкратного уменьшения использования цефалоспоринов III поколения и сохранения на прежнем (низком) уровне потребления антибиотиков резерва (фторхинолонов, карбапенемов, гликопептидов) без ухудшения клинических исходов (по результатам изучения дополнительного исхода — летальности).

Результаты исследования обосновывают целесообразность использования в дополнение к рекомендованному ВОЗ показателю DDD/100 койко-дней, зависящему от показателей работы стационара, показателя DDD/100 пролеченных пациентов для анализа использования лекарств.

#### Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

#### Конфликт интересов

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

#### Выражение признательности

Выражаем благодарность администрации (медицинской организации) за поддержку при проведении исследования, а также разработчикам программного обеспечения, с помощью которого проводили расчеты при осуществлении мониторинга потребления лекарственных средств в отделениях стационара.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mahmood A, Elnour AA, Ali AA, et al. Evaluation of rational use of medicines (RUM) in four government hospitals in UAE. *Saudi Pharm J.* 2016;24(2):189–196. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.003.
- Mao W, Vu H, Xie Z, et al. Systematic review on irrational use of medicines in China and Vietnam. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0117710. doi: 10.1371/journal.pone.0117710.
- Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Структура потребления лекарственных средств при терапии хронических респираторных заболеваний у взрослых // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2012. — №4 — С. 32–34. [Lopukhova VA, Tarasenko IV. Struktura potrebleniya lekarstvennykh sredstv pri terapii khronicheskikh respiratornykh zabolevaniy u vzroslykh. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2012;(4):32–34. (In Russ).]
- le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy Plan.* 1999;14(2):89–102. doi: 10.1093/heapol/14.2.89.



5. Sketris IS, Langille Ingram EM, Lummis HL. Strategic opportunities for effective optimal prescribing and medication management. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(1):e103–125.
6. Ostini R, Hegney D, Jackson C, et al. Systematic review of interventions to improve prescribing. *Ann Pharmacother*. 2009;43(3):502–513. doi: 10.1345/aph.1L488.
7. Elouafkaoui P, Young L, Newlands R, et al. An audit and feedback intervention for reducing antibiotic prescribing in general dental practice: the rapid cluster randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13(8):e1002115. doi: 10.1371/journal.pmed.1002115.
8. Wise R, Hart T, Cars O, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ*. 1998;317(7159):609–610. doi: 10.1136/bmj.317.7159.609.
9. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S122–S129. doi: 10.1038/nm1145.
10. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003539. doi: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.
11. Evans D, Haines A, editors. *Implementing evidence-based changes in healthcare*. Oxford: Radcliffe Publishing; 2000. 316 p.
12. who.int [интернет]. ВОЗ. Рациональное использование лекарств. [WHO. The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences. (In Russ).] Доступно по: [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/ru/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/). Ссылка активна на 07.06.2016.
13. whocc.no [Internet]. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017 [updated 2016 Dec 19; cited 2016 Dec 21]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
14. Александрова Э.Г., Евченко О.В., Зиганшина Л.Е. *Использование антибактериальных средств в медицинских учреждениях Республики Татарстан в 2007 г. и 2010 г.* / II Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны». Октябрь 26–27, 2012; Пенза. — Пенза: Изд. ФГБОУ ВПО Пензенский госуниверситет; 2012. С. 58–62. [Aleksandrova EG, Evchenko OV, Ziganshina LE. *Ispol'zovanie antibakterial'nykh sredstv v meditsinskikh uchrezhdeniyakh Respubliki Tatarstan v 2007 i 2010 g.* (Conference proceedings) II Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya studentov i molodykh uchenykh «Molodezh' i nauka: modernizatsiya i innovatsionnoe razvitiye strany»; 2012 oct 26–27; Penza. Penza: Izd. FGBOU VPO Penzenskii gosuniversitet; 2012. p. 58–62. (In Russ).] Доступно по: [http://repository.kpfu.ru/?p\\_id=45092](http://repository.kpfu.ru/?p_id=45092). Ссылка активна на 12.12.2016.
15. Александрова Э.Г. *Использование цефтриаксона учреждениями здравоохранения Республики Татарстан с 2005 по 2010 гг.* / IV Международная конференция по клинической фармакологии и фармакотерапии «Актуальные вопросы (к 40-летию Клинической фармакологии в РФ) / Под ред. В.Г. Кукуса. Сентябрь 8–10, 2014; М. — С. 6–7. [Aleksandrova EG. *Ispol'zovanie tseftriaksona uchrezhdeniyami zdравоохранeniya Respubliki Tatarstan s 2005 po 2010 gg.* (Conference proceedings) Mezhdunarodnaya konferentsiya konferentsiya po klinicheskoi farmakologii i farmakoterapii «Aktual'nye voprosy (k 40-letiyu Klinicheskoi farmakologii v RF). Ed by Kukes V.G. 2014 sep 8–10; Moscow. Moscow: Izd-vo ANO Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsevtov; 2014. p. 6–7. (In Russ).]
16. Aleksandrova E, Ziganshina L. *Six-year analysis of cephalosporin use in public health facilities of Tatarstan*. In: *The Netherlands overview abstracts*. Utrecht WHO Winter Meeting; 2014 Jan 7–8; The Utrecht WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation, Utrecht, Netherlands. Utrecht; 2014. p. 32.
17. Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003073. doi: 10.1002/14651858.CD003073.pub2.
18. Sanchez-Manuel FJ, Lozano-García J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD003769. doi: 10.1002/14651858.CD003769.pub4.
19. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001439. doi: 10.1002/14651858.CD001439.pub2.
20. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD002941. doi: 10.1002/14651858.CD002941.pub3.
21. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(40):pii19983.
22. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, et al. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):403–408. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00836.x.
23. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14(3):R113. doi: 10.1186/cc9062.
24. ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Stockholm: ECDC; 2014 [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-consumption-EU-data-2014.pdf>.
25. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(5):805–808. doi: 10.1093/jac/dki093.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Зиганшина Лилия Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «КФУ»

Адрес: 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, тел.: +7 (843) 293-17-68, e-mail: lezign@gmail.com, SPIN-код: 6061-7223, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1999-0705>

**Юдина Екатерина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «КФУ»

Адрес: 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, тел.: +7 (843) 293-17-68, e-mail: ekaterina.v.yudina@mail.ru, SPIN-код: 3053-1161, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1586-8000>

**Кораблёва Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «КФУ»

Адрес: 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, тел.: +7 (843) 293-17-58, e-mail: korablevaanna4@gmail.com, SPIN-код: 3858-4733, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6322-4659>

DOI: 10.15690/vramn799

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, М.А. Сновская<sup>1</sup>, И.Л. Митюшин<sup>1</sup>,  
О.В. Кожевникова<sup>1</sup>, А.С. Батырова<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

## Особенности диагностики аллергии у детей

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время одной из наиболее значимых проблем, особенно в педиатрии, являются аллергические заболевания: у детей данная патология по распространенности занимает второе место. При этом отмечаются увеличение частоты тяжелых аллергических реакций и все более раннее начало клинических проявлений. В связи с этим проведение своевременной и квалифицированной диагностики аллергопатологий становится наиболее актуальным. В настоящей работе рассматривается современное состояние вопроса диагностики аллергических заболеваний, обобщен мировая опыт и предложен подход к диагностике аллергии, опирающийся на использование пошагового выявления причинно-значимого фактора аллергических реакций. На основании анализа актуальности и значимости тех или иных аллергенов для пациентов (с учетом источника аллергенов и возраста пациентов) предложен пошаговый алгоритм диагностики аллергии. Первый шаг — определение клинических проявлений аллергии — это прямой контакт врача-аллерголога с пациентом, выяснение его жалоб, клинических симптомов, сбор анамнеза болезни. Второй шаг — подтверждение IgE-зависимого механизма аллергии — предполагает использование скрининговых тестов, выбранных в зависимости от клинических симптомов аллергии и сезонности проявлений (скрининговых модулей). Третий шаг — выявление источника аллергенов, наиболее значимого для пациента, с использованием тестовых панелей, объединяющих наиболее распространенные и клинически значимые триггеры аллергических реакций. Четвертый шаг — это поиск индивидуальных причинно-значимых аллергенов, не вошедших в диагностические модули. Пятый — проведение компонент-разделенной диагностики и выявление антител к уникальным компонентам причинно-значимых аллергенов. Разработанный алгоритм диагностики, соответствует потребностям как взрослого, так и детского населения и обеспечивает персонализированный подход к пациенту.

**Ключевые слова:** диагностика аллергии, иммуноглобулины E, триггеры аллергических реакций.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л., Кожевникова О.В., Батырова А.С. Особенности диагностики аллергии у детей. Вестник РАМН. 2017;72(1):33–41. doi 10.15690/vramn799)

33

### Актуальность

Аллергические заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения. Во всем мире отмечается высокая распространенность аллергических заболеваний, увеличивается число случаев тяжелых аллергических ре-

акций; данная патология затрагивает пациентов любой возрастной категории и со временем только прогрессирует; значительно ухудшается качество жизни самого пациента и его семьи [1, 2].

Своевременная клиническая диагностика и умение грамотно интерпретировать результаты различных ме-

L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, M.A. Snovskaya<sup>1</sup>, I.L. Mitushin<sup>1</sup>, O.V. Kozhevnikova<sup>1</sup>, A.S. Batyrova<sup>1</sup><sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## Peculiarities of Allergy Diagnosis in Children

Allergic disease is a serious problem in practical healthcare. Over the last 40 years there has been exponential growth in the prevalence. According to the world health organization information, allergic diseases are at the 2nd place in prevalence the children, behind the viral infections. Their frequency and severity are increasing. In this regard, the relevance of timely and skilled diagnostic allergopathology is most important. In this study the current state of the question of allergy diagnostics is considered, the international experience is summarized and the approach to the allergy diagnosis based on use of step-by-step identification of a causal and significant factor of allergic reactions is offered. On the basis of the analysis of relevance and the importance for patients of one or the other allergens (taking into account a source of allergens and age of patients) use of a step-by-step allergy diagnostics algorithm is offered. The first step is definition of clinical implications of an allergy. It means direct contact of the phisition with the patient, clarification of its complaints, clinical symptoms, medical history disease. The second step is the confirmation of IgE-dependent mechanism. It involves the using of screening tests that are selected depending on the clinical symptoms and seasonality manifestations (the screening module). The third step is to identify the source of the allergens that are most meaningful for the patient with using test panels (modules). The panels include the most common and clinically relevant triggers of allergic reactions. The fourth step is the search for an individual significant allergens, which were not included in the diagnostic modules. On the fifth step, we plan to conduct component-divided diagnostics and detect the antibodies to unique components of significant allergens. The developed diagnostics algorithm, corresponds to needs of both the adult, and children's population and provides the personalized approach to the patients.

**Key words:** diagnosis of allergy, IgE, allergic reactions triggers.

(For citation: Namazova-Baranova LS, Snovskaya MA, Mitushin IL, Kozhevnikova OV, Batyrova AS. Peculiarities of Allergy Diagnosis in Children. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(1):33–41. doi: 10.15690/vramn799)

тодов распознавания аллергических заболеваний имеют особую значимость и повышают эффективность лечения пациента [3]. В случае полисенсibilизации, которая может возникать у ребенка даже в возрасте нескольких месяцев жизни и в дальнейшем прогрессировать, особенно важно раннее выявление болезни [4]. Однако наличие у пациента полисенсibilизации или перекрестных аллергических реакций значительно затрудняет выявление триггера (триггеров), изначально запустившего каскад иммунного ответа при контакте пациента с окружающей средой (пыльцой растений, белками животных, пищевыми продуктами и пр.) [5].

Обследование пациента с аллергией является многоэтапным процессом, первостепенное место в котором занимает максимально подробное выяснение и описание истории болезни, жалоб пациента, наследственного характера заболевания. Уже на этом этапе выявляются аллергены или группа аллергенов, подозреваемых в качестве триггеров образования молекул иммуноглобулинов (Ig) класса E, или запуска клеточно-опосредованного механизма развития аллергии [3, 4]. Следующий этап диагностического поиска подразумевает применение инструментальных методов и установление как механизма развития заболевания, так и истинных триггеров (аллергенов) [6]. К данным методам, в частности, относятся широко распространенные *in vivo*- (например, кожные скарификационные пробы) и *in vitro* (например, определение концентрации аллергенспецифических IgE) тесты. Кроме того, важным диагностическим инструментом, особенно в педиатрии, является оценка результатов элиминационной диеты [6]. В то же время распространенные за рубежом провокационные пробы с аллергенами в педиатрии практически не применяются, что связано с риском развития системных аллергических реакций [7].

Методы *in vitro*-диагностики первую очередь применяются для определения механизма развития аллергии, в частности для установления связи клинических симптомов с гиперпродукцией IgE, специфичных для каждого аллергена. В то же время выявленная гиперпродукция IgE не всегда позволяет установить значимость аллергена в появлении клинических симптомов. Во многих работах подчеркивается различие между понятиями «сенсibilизация» и «аллергия». Понятие «сенсibilизация» относится к факту выявления у пациента в сыворотке крови молекул IgE, которые специфически связывают молекулу аллергена. При этом у ряда пациентов встречается латентная сенсibilизация, т.е. имеются аллергенспецифические IgE, однако отсутствуют клинические признаки аллергии. Вместе с тем, согласно данным многолетнего исследования, посвященного механизму развития аллергии (Mechanisms of the Development of Allergy, MeDALL), латентная сенсibilизация во многих случаях предшествует развитию в последующей жизни симптомов аллергической болезни [1, 2].

### **IgE — ключевые молекулы в патогенезе аллергических болезней**

#### **Роль общего IgE в диагностике аллергии**

IgE являются одними из ключевых молекул в патогенезе аллергических болезней, особенно при активации тучных клеток и базофилов, а также в презентации антигенов (аллергенов) [8]. Аллергические реакции могут развиваться вне связи с продукцией молекул IgE: например, среди не-IgE-обусловленных реакций наиболее значимы клеточноопосредованные [9], однако показано,

что IgE-зависимые реакции в настоящее время являются наиболее распространенной причиной респираторной и пищевой аллергии [6].

Открытие молекул IgE и последовавшее за этим событие создание тест-систем, позволяющих определять общую концентрацию IgE, а также выявлять аллергенспецифические IgE в биологических жидкостях [4], значительно расширили возможности диагностики. Определение общего уровня IgE и концентрации аллергенспецифических IgE позволило проводить обследование пациентов в период обострения заболевания, на фоне приема антигистаминных препаратов, при выраженном поражении кожных покровов, низком пороге кожной чувствительности, а также обследовать беременных женщин с неспецифической кожной чувствительностью и детей любого возраста. Вместе с тем диагностическая ценность изолированного определения общей концентрации молекул IgE является неоднозначной [10] и по своей значимости отличается от оценки уровня специфических IgE.

В норме содержание IgE в крови крайне мало: наиболее низкое у новорожденных, но с возрастом повышается и достигает пика в 16–19 лет [11]. У пациентов с atopической бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим ринитом общая концентрация IgE значимо выше, чем в популяции [12, 13]. Повышение данного показателя может подтверждать, что у пациента имеется atopия, однако не позволяет установить, какой аллерген вызвал сенсibilизацию организма. Кроме того, увеличение общей концентрации IgE у пациентов не является исключительной характеристикой аллергических болезней: паразитарная, некоторые вирусные инфекции, системные воспалительные заболевания, опухолевые заболевания также могут сочетаться с гиперпродукцией IgE [3].

Также существует проблема определения референсной границы концентрации IgE. С одной стороны, у многих пациентов с клиническими проявлениями аллергии обнаруживаются высокие концентрации IgE. Однако референсная граница (точки отсечения — cut-off point), определенная для того, чтобы с высокой точностью и специфичностью делить пациентов на имеющих или не имеющих atopию, четко не определена: наблюдается значительное перекрытие диапазонов значений IgE у здоровых лиц и пациентов, имеющих клинические проявления аллергии [14]. Кроме того, особую сложность представляет установление референсных интервалов IgE для детей различных возрастов. В работах многих авторов приводятся данные о том, что необходимо снизить референсную границу. Так, в исследовании Chen Xin изначально верхней границей общей концентрации IgE для детей старше 11 лет взято значение 60 кЕ/л. Однако в ходе исследования было показано, что у многих детей указанного возраста с бронхиальной астмой значение IgE было ниже, и таким образом точка cut-off была определена равной 47 кЕ/л [15]. В исследовании M. Vraugak также было показано, что многие дети (возраст старше 4 лет), имеющие симптомы респираторной аллергии, редко имеют общую концентрацию IgE выше 100 кЕ/л (не более 26% детей) [16].

По данным зарубежной литературы, параметр «общая концентрация IgE» в крови пациентов изолированно, без проведения дополнительных исследований редко применяется для диагностики аллергических болезней. В то же время полный отказ от данного параметра также нецелесообразен: при оценке его диагностической значимости у детей D. Sherrill и колл. показали, что нарастание в сыворотке концентрации IgE у детей первого года жизни

является ранним маркером развития в будущем аллергического заболевания [17]. Кроме того, значимость определения общей концентрации IgE в различных исследованиях значительно варьирует в зависимости от проявления аллергии. Так, согласно исследованиям Ahmad Al Obaidi и соавт. и P.A. Eigenmann и соавт., наблюдение в динамике данного параметра имеет важное значение: повышение общей концентрации IgE ассоциировано с ростом риска развития аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопический дерматит [18, 19]. Согласно исследованию P.A. Eigenmann и соавт., нарастание общей концентрации IgE в крови у пациента коррелирует с утяжелением течения атопического дерматита, развитием множественной сенсибилизации, риском тяжелой системной реакции [19]. Однако для пациентов с поллинозом отмечается меньшая чувствительность этого диагностического показателя [10]. Таким образом, диагностика аллергии в первую очередь требует изучения анамнеза, а также выявления аллергенспецифических IgE [20].

### **Роль специфических IgE в диагностике аллергии**

В связи с тем, что применение лабораторных методов диагностики аллергии, основанных на оценке только общей концентрации IgE, часто оказывается недостаточной, особенно в педиатрии [21], широко распространен метод определения уровня аллергенспецифических IgE.

Можно выделить несколько особенностей антительного ответа на аллергены. Так, у большинства пациентов наличие аллергенспецифических IgE предшествует появлению клинических проявлений аллергии, которые могут развиться спустя долгое время. В одном из крупнейших длительных исследований, выполненных группой ученых под руководством R.J. Settipane, посвященных изучению сенсибилизации пациентов и ее значимости, показано, что если у пациента имеется латентная сенсибилизация, то риск развития аллергического ринита и астмы у пациентов в течение 16 лет возрастает в 2–3 раза [22]. В исследованиях D. Leung и соавт. были получены сведения, что у 80% детей, имеющих диагностически значимые уровни IgE к респираторным аллергенам на фоне клинических симптомов только лишь атопического дерматита, в дальнейшем наблюдается присоединение аллергического ринита и/или бронхиальной астмы [23]. Современное исследование MeDALL продемонстрировало сходные результаты [1, 2]. Атопический марш — путь от развития атопического дерматита в возрасте до 4 лет к аллергическому риниту и даже астме в более старшем возрасте — довольно частое явление у пациентов. При этом на ранних этапах антитела к респираторным аллергенам могут отсутствовать или иметь диагностически незначимую интерпретацию [24].

Следующая особенность диагностики аллергии заключается в том, что при обследовании пациентов с атопическим дерматитом или пищевой аллергией выявляется наличие сенсибилизации не только к пищевым, но и к аэроаллергенам [25]: в среднем до 50% детей и 35% взрослых с атопическим дерматитом оказываются также сенсибилизированными к респираторным аллергенам [26].

Кроме того, у детей могут выявляться аллергенспецифические IgE сразу после рождения [27]. В то же время у небольшого числа пациентов сенсибилизация происходит только в отдельных тканях: плазматические клетки ограниченного участка слизистой оболочки образуют аллергенспецифические IgE, а системный уровень IgE при этом остается низким. Этот феномен локальной выработки IgE получил название «энтопия» [28]. У па-

циентов с «энтопией» IgE не выявляются ни при кожном тестировании, ни при серологических исследованиях, однако пациенты дают положительный ответ в провокационных пробах.

В настоящее время иммунохимическое исследование позволяет определять антитела к наиболее важным группам аллергенов — пищевым продуктам, аллергенам окружающей среды (аллергены насекомых, грибов, животных и птиц, растений), некоторым лекарственным препаратам и аллергенам химической промышленности. Точность диагностики определяется чувствительностью и специфичностью метода, которые варьируют в зависимости от выбранного иммунохимического метода, качества используемых реагентов, а также качества рекомбинантных аллергенов или аллергенных экстрактов. Для всех тест-систем чувствительность определяется в диапазоне 60–95%, а специфичность — 30–95%, что зависит от используемых тестовых систем [29, 30].

Несмотря на то, что используемые в Российской Федерации и за рубежом тестовые системы позволяют выявлять триггерный фактор, ответственный за запуск гиперпродукции IgE, неоправданное назначение большого количества тестов может ввести в заблуждение специалиста, так как многие аллергены вызывают развитие перекрестных аллергических реакций и, соответственно, исказить профиль сенсибилизации пациента. Кроме того, с увеличением списка аллергенов, которые могут приводить к появлению клинических симптомов аллергии, возрастает стоимость исследования [31]. Кроме того, надо учитывать, что взятие крови из вены для проведения серологического исследования является стрессовой ситуацией, особенно для ребенка, и может быть выполнено не всегда или не в полном объеме. Это определяет потребность поиска эффективных методов и диагностических подходов, позволяющих не только минимизировать необходимый для анализа объем крови пациента, но и сократить количество тестов путем выявления прогностических маркеров, позволяющих количественно оценивать уровень сенсибилизации организма к широкому спектру аллергенов.

### **Роль компонент-разделенной диагностики аллергических заболеваний при выборе терапии**

Компонент-разделенная алергодиагностика появилась относительно недавно. Под термином понимают диагностические тесты, в которых выявляют антитела (IgE) к рекомбинантным или выделенным из натуральных источников конкретным аллергенным молекулам. Экстракты природных источников аллергенов содержат большой набор белков, обладающих различными иммуногенными свойствами. Наличие множества белков с аллергенными свойствами в составе животного или растительного продукта требует точного определения причинно-значимого фактора как для подбора адекватной терапии, так и для создания прогноза заболевания и риска развития перекрестных реакций [4, 6].

Оценка того, насколько первична сенсибилизация или в наличии результат перекрестной реактивности с белками, имеющими сходную структуру, помогает врачам определить риск появления клинических симптомов у пациента при контакте с перекрестно-реактивными аллергенами [30] и увеличить специфичность тестирования [32].

Компонент-разделенная диагностика позволяет выявить отдельные белки, которые присутствуют в цельном экстракте аллергенов, и определить, что именно они вызывают сенсibilизацию пациента. Так, в работе M.L. Sanz и соавт. было показано, что выявление у ребенка IgE к казеину, овомукоиду или, напротив, их отсутствие помогает «предсказать», разовьется ли в будущем у пациента толерантность при употреблении коровьего молока или яиц [32]. Применение методов молекулярной аллергологии позволило разработать подход для оценки риска тяжелых системных реакций. В случае обнаружения у пациента IgE к липидтранспортным белкам растений может свидетельствовать о высоком риске анафилактики при контакте с пищевыми продуктами, которые содержат данные аллергены [33]. В то же время выявление сенсibilизации к профилинам пищевых продуктов позволяет предопределить риск развития аллергической реакции при контакте с пыльцой растений (например, полыни, тимофеевки, березы) [34].

Работа L. Masthoff и соавт. продемонстрировала, что сенсibilизация у пациентов к белкам Cor a9 и Cor a14 лещины является предиктором того, что у пациентов с высокой долей вероятности могут возникнуть тяжелые аллергические реакции при употреблении в пищу лесного ореха [35]. В 2010 г. группой британских исследователей представлены данные о том, что у детей одного возраста наличие антител к Ara h2 является наилучшим маркером персистирующей аллергии на арахис и невозможности достичь толерантности к данному пищевому продукту в будущем по сравнению с пациентами, у которых отмечались антитела к другим аллергокомпонентам арахиса [36]. В исследовании С. Constantin и соавт. с применением компонент-разделенной диагностики с рекомбинантными аллергенами зерен и пыльцы пшеницы была продемонстрирована возможность дифференцировать пищевую аллергию на пшеницу, «астму пекаря» и аллергию, вызванную пыльцой злаковых трав [37].

Перекрестная реактивность между аллергенами различных растений вносит вклад в способность любого одиночного аллергена спровоцировать IgE-обусловленную реакцию на целый ряд аллергенов одной или нескольких различных географических и/или климатических областей. Пациенты, сенсibilизированные пыльцой березы, например, часто демонстрируют положительный ответ на тестирование с аллергенами других деревьев семейства *Betulaceae* (Березовые), а также с аллергенами семейства *Fagaceae* (Букоцветные). Часто причиной подобной полисенсibilизации является перекрестная реакция организма на белки семейства Bet v1 [38].

Важной особенностью сенсibilизации пациентов к пыльцевым аллергенам является то, что часто развиваются аллергические реакции, в том числе при употреблении пищевых продуктов растительного происхождения [38]. Как правило, пищевая аллергия, развивающаяся на фоне поллиноза, вызывается употреблением в пищу сырых фруктов, овощей, орехов, некоторых специй. IgE-опосредованные аллергические реакции развиваются вследствие существования перекрестной реактивности между пыльцевыми и пищевыми аллергенами, которые являются гомологами и имеют сходную структуру белков [38]. Установить вероятность у пациента развития клинических симптомов пищевой аллергии при поллинозе также позволяет компонент-разделенная аллергодиагностика. В ряде случаев, однако, может наблюдаться латентная, или клинически незначимая, сенсibilизация к пищевым продуктам растительного происхождения, при которой наличие IgE не проявляется клинически.

Таким образом, проведение компонентной диагностики (выявление сенсibilизации к аллергокомпонентам) позволяет выявить или установить механизм перекрестной аллергической реактивности между аллергенами, оценить вероятность системных реакций, толерантности или, напротив, непереносимости пищевых продуктов, подобрать для пациента адекватную элиминационную диету, выбрать тактику лечения и подобрать адекватные компоненты для специфической иммунотерапии.

## Разработка алгоритма диагностики

В связи с рассмотренными особенностями диагностики аллергии нашей целью стало обоснование алгоритма, который бы решал задачу оптимизации диагностики аллергических болезней и снижал ее стоимость. Другими словами, помог бы клиницисту, с одной стороны, сделать выбор в отношении группы аллергенов, которую он подозревает в качестве триггеров гиперпродукции IgE, а с другой — минимизировал затраты на выполнение исследования.

Для подбора оптимального алгоритма диагностики был проведен анализ мирового опыта [39, 40], изучены и обобщены результаты проспективных научных проектов (GALEN, MeDALL) [2, 41], а также проанализированы результаты собственных исследований [42–44] и учтены федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергии [45].

Предложенный нами пошаговый подход включает пять этапов исследования. На каждом из этапов предполагается проведение углубленной оценки получаемых результатов, их анализ и установление целесообразности проведения последующих шагов. Каждый этап подразумевает возможность достижения результата, достаточного для постановки пациенту окончательного диагноза и выявления причинно-значимого триггера аллергических реакций. Схема алгоритма приведена на рис.

Первый шаг диагностики аллергии в предлагаемом алгоритме является консервативным и включает в себя сбор анамнеза пациента. На данном этапе врач непосредственно ведет диалог с пациентом, выясняет его жалобы и клинические симптомы аллергии, собирает анамнез болезни, выясняет наследственный характер заболевания.

Дальнейшие шаги диагностики подразумевают выявление причинно-значимого фактора, вызвавшего развитие симптомов аллергии. С этой целью пациенту назначают тестирование, которое включает в себя определенные наборы тестов или тестовых панелей. Выбор аллергенов для тестовых панелей был определен исходя из данных о распространенности сенсibilизации на тот или иной аллерген, значимости различных аллергенов в качестве триггерных факторов аллергических реакций [39–44].

Предложено, что на втором шаге диагностического поиска врач выбирает определенный модуль, т.е. набор аллергенов, и этот выбор базируется на индивидуальном подходе к пациенту: выяснение характера симптомов (аэроаллергены или аллергены, связанные с приемом пищи; сезонные или носящие круглогодичный характер). Установление факта наличия респираторных, кожных или сочетанных проявлений аллергии обуславливает направление дальнейшего поиска. Таким образом, обоснование выбора тестовых панелей второго этапа диагностики основано на выявлении врачом клинических симптомов аллергии и тщательном сборе анамнеза пациента.

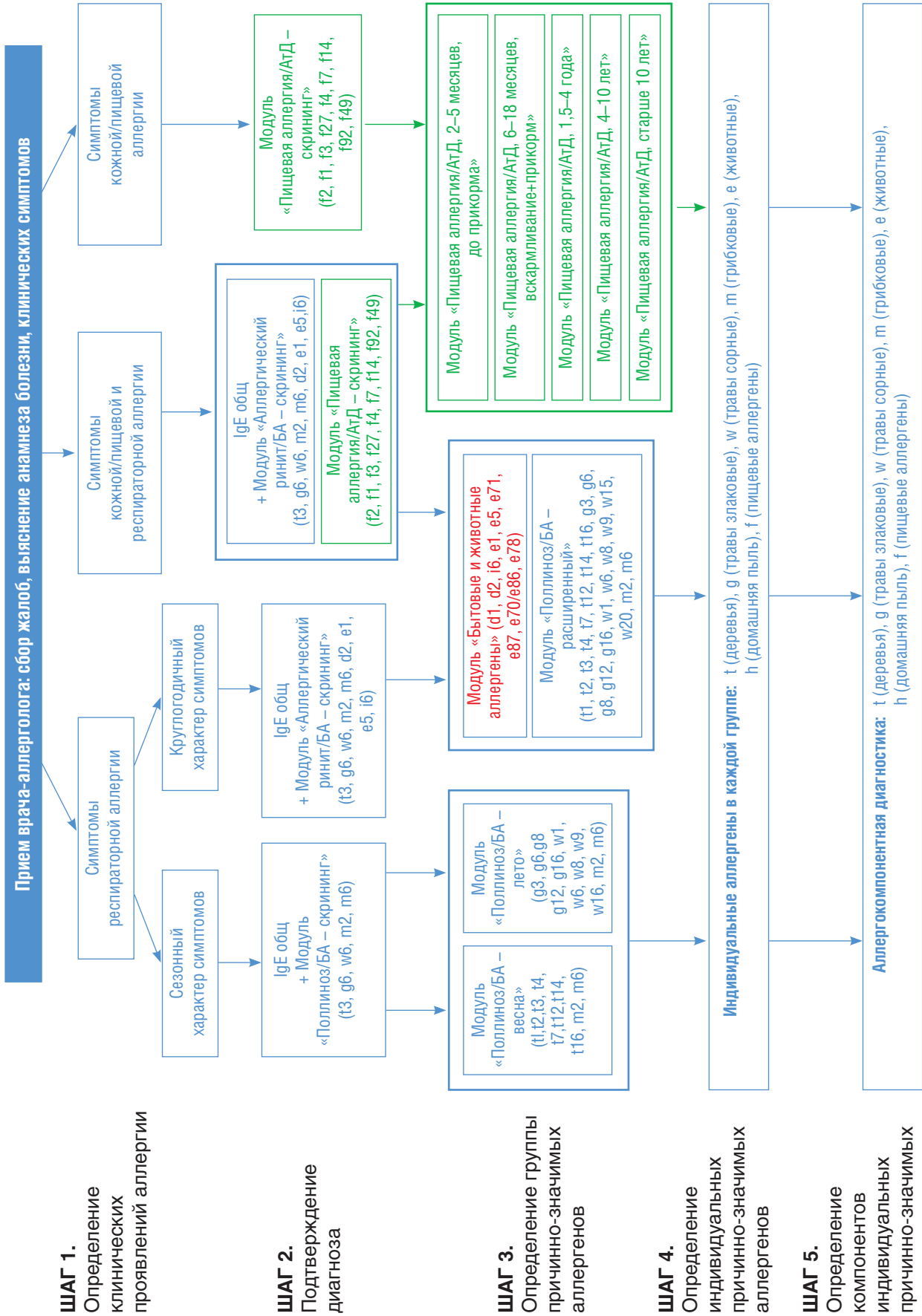


Рис. Схема пошагового алгоритма диагностики аллергии с применением модулей и тестовых панелей  
Примечание. Исследования могут выполняться с использованием одной порции крови.

Однако, несмотря на то, что опубликовано множество работ, характеризующих вклад тех или иных аллергенов в развитие астмы или поллиноза [46, 47], отсутствуют единые рекомендации, предписывающие применение тех или иных наборов аллергенов. Мы обобщили накопленные данные и пришли к заключению, что все аллергены имеют иерархическую ценность, т.е. вероятность того, что именно этот аллерген является причинно-значимым. Так, среди респираторных аллергенов наиболее актуальными являются аллергены пыльцы деревьев (в первую очередь березы, ольхи, лещины) [48], злаковых трав (в первую очередь ежи сборной, тимopheевки луговой) [49], сорных трав (наиболее часто аллергены полыни, амброзии, одуванчика) [50], клещей домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) [51], эпидермальных белков кошки и собаки, плесневых грибов (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*).

Важную роль в подборе аллергенов для тестирования играет наличие сезонности клинических симптомов у пациента. Показано, что наиболее значимыми аллергенами, ответственными за развитие симптомов аллергического ринита, риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, имеющих сезонный характер, являются аллергены березы (t3), тимopheевки луговой (g6), полыни (w6), плесневых грибов — *C. herbarum* (m2) и *A. alternata* (m6). Указанные аллергены в сочетании с определением уровня общего IgE составили скрининговый набор второго шага диагностического поиска для пациентов с признаками респираторной аллергии, носящей сезонный характер. Третий шаг диагностики для пациентов данной группы подразумевает углубленное обследование их с аллергенами, имеющими превалирующее значение в определенный период года — весной или летом.

В то же время для диагностики аллергии у пациентов с респираторными симптомами, но при этом с отсутствием выраженной сезонности проявлений заболевания был предложен подход, учитывающий определение антител как к пыльцевым растительным аллергенам и плесневым грибам, так и бытовым и животным аллергенам.

Рассматривая значимость респираторных аллергенов в развитии сенсибилизации, следует отметить крайнюю важность аллергенов клещей домашней пыли, плесневых грибов и животных в развитии аллергических болезней как у детей, так и взрослых. Аллергены клещей домашней пыли являются одними из важнейших причинно-значимых факторов развития бронхиальной астмы [52], а также в ряде случаев играют роль в развитии атопического дерматита [53], при этом наиболее значимы *D. farinae* (d2) и *D. pteronyssinus* (d1). Среди пациентов с аллергией от 5 до 30% сенсибилизированы к плесневым грибам *C. herbarum*, при этом *C. herbarum* и *A. alternata* имеют наибольшее значение в развитии среднетяжелой и тяжелой форм бронхиальной астмы, а в зависимости от региона проживания от 30 до 80% пациентов с бронхиальной астмой имеют сенсибилизацию минимум к одному виду плесневых грибов [54]. Аллергены животных, особенно кошек и собак, также являются одними из важнейших в жизни человека: сенсибилизация к ним наиболее часто выражается в виде симптомов ринита, конъюнктивита, астмы [55]. Около 60–70% пациентов с аллергией на домашних животных косенсибилизированы к нескольким животным: наличие общих антигенных детерминант главных аллергенов кошек и собак объясняет частую ассоциацию аллергии на этих животных [56].

В связи с высокой частотой аллергических реакций, вызываемых указанными аллергенами, крайне важно на ранних этапах диагностики включить их в тестовые панели, чтобы иметь возможность выявления сенсибилизации пациента и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания и расширения спектра триггерных аллергенов. В качестве модуля (набора аллергенов) для второго шага диагностики пациентов с респираторной аллергией, не имеющей выраженной сезонности проявлений, предложен модуль «ингаляционный скрининг» в сочетании с определением общей концентрации IgE. Данный скрининговый модуль не ограничивается пыльцевыми и грибковыми аллергенами, но включает в себя также бытовые и эпидермальные антигены. В случае необходимости дальнейшего обследования для третьего шага диагностики предложены расширенные наборы аллергенов.

Иная картина наблюдается для пациентов с пищевой аллергией или атопическим дерматитом. В случае наличия у пациентов симптомов аллергии, обусловленной попаданием аллергенов в организм через желудочно-кишечный тракт, актуальным становится вопрос, какие именно аллергены из числа употребляемых пациентом подозревать в качестве триггеров аллергической реакции. Различные исследования показали, что пищевая аллергия и атопический дерматит наиболее часто обусловлены сенсибилизацией к аллергенам так называемой большой восьмерки — белкам коровьего молока, белку яйца, арахису и орехам, рыбе и морепродуктам, сое, злакам. По данным различных публикаций, распространенность пищевой аллергии к пищевым продуктам у детей в целом по популяции составляла от 1,2 до 17% для молока, от 0,2 до 7% — для яиц, 0–2% — для арахиса и рыбы [39, 40, 57].

В связи с этим после первого шага диагностики, на котором врачом выявляются кожные симптомы аллергии или подозревается связь нарушения работы желудочно-кишечного тракта с употреблением пищевых продуктов, для осуществления второго шага диагностики аллергии был предложен следующий набор тестов: определение общей концентрации IgE совместно с диагностическим скрининговым модулем, в который входят следующие аллергены: f2 — молоко, f1 — белок куриного яйца, f3 — рыба, f27 — говядина, f4 — пшеница, f7 — овес, f14 — соя, f92 — банан, f49 — яблоко. Помимо указанных ранее важных аллергенов коровьего молока, яйца, рыбы, пшеницы, сои, модуль дополнен аллергенами говядины, банана, яблока. Включение их в диагностическую скрининговую панель обусловлено высокой частотой встречаемости у населения сенсибилизации к данным аллергенам, их значимостью при развитии перекрестных аллергических реакций [39, 42].

В то же время ребенок по мере своего взросления сталкивается с большим спектром белков, многие из которых также имеют важную роль в качестве триггеров аллергических реакций. По данным работ J. Kwon и соавт. и R. Kumaг и соавт., у детей старшего возраста увеличивается число пищевых продуктов, которые оказываются триггерами аллергических реакций [39, 40], также показано, что с возрастом увеличивается частота аллергических реакций на овощи и фрукты, рыбу, морепродукты. В результате анализа имеющихся зарубежных и собственных данных, для пациентов, имеющих клинические симптомы, развивающиеся после контакта с пищевыми продуктами, было предложено пять тестовых панелей с пищевыми аллергенами, выбираемых в зависимости от возраста пациента, которые составили третий шаг диагностики.

В случае наличия у пациента симптомов как респираторной, так и пищевой аллергии, для осуществления второго шага диагностики было предложено совместное использование скрининговых модулей «пищевые аллергены скрининг» и «ингаляционные скрининг», а также определение общего уровня IgE. При необходимости дальнейшего диагностического поиска в случае позитивного ответа на скрининг либо необходимости расширенного обследования на третьем шаге диагностики при смешанных симптомах актуальным будет использование тестовых панелей обоих типов: панели ингаляционных аллергенов (растительные, бытовые, животные) и панели пищевых аллергенов, наиболее актуальных для каждого возрастного диапазона.

В то же время наборы аллергенов, предложенные в модулях и панелях, безусловно, отражают не весь спектр аллергенных белков, встречающихся в природе. Несмотря на то, что в предложенных панелях учтены возможные перекрестные реакции на различные аллергены, сохраняются такие аллергенные молекулы, частота сенсибилизации к которым среди населения, в том числе детского, невысока. Таким образом, в случае отсутствия выявления явного триггера аллергии или при необходимости определения не только группы перекрестно-реактивных аллергенов, но и каждого индивидуального белка в отдельности, встает необходимость четвертого шага диагностики. Четвертый шаг предполагает проведение серологических тестов с помощью тех аллергенов, которые не вошли ранее в тестовые панели (в зависимости от выбранного направления поиска). Таким образом, выявляется сенсибилизация к редким аллергенам или аллергенам, нехарактерным для региона проживания пациента.

Однако, помимо очевидной диагностической роли тестов, определяющих концентрации IgE к цельным аллергенным экстрактам, мировые исследователи подчеркивают роль компонент-разделенной диагностики. Так, определение уровня антител к главному аллергену березы в раннем детстве позволяет определить вероятность развития сенсибилизации к пыльце березы в более взрослом возрасте [58], а выявление IgE к аллергокомпонентам Fel d1 кошки и Can f1 собаки является важными предиктором перекрестной реактивности [41]. Таким образом, при наличии должной технологии и оснащении лабораторного отдела возможен пятый этап исследования, в ходе которого выполняется молекулярная диагностика, т.е. определение IgE не к цельным аллергенным экстрактам, а к отдельным его компонентам. Данный подход актуален для выявления перекрестных аллергических реакций у пациента, подбора терапии, в том числе аллергенспецифической иммунотерапии, и оценки ее эффективности.

### Заключение

Общепринятый алгоритм диагностического поиска с целью последующего назначения адекватной терапии в настоящее время заключается в сборе анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента, физикального обследования, установлении генетической предрасположенности пациента к аллергии, а также проведении лабораторных и инструментальных методов обследования [4, 6]. Выявление у пациента аллергенспецифических IgE и установление связи между их наличием и клиническими симптомами являются одними из ключевых *in vitro* методов диагностики.

Многие современные клинические рекомендации регламентируют деятельность врачей, работающих с пациентами с аллергическими болезнями, в большинстве случаев сопровождающимися появлением специфических IgE к причинно-значимому аллергену/аллергенам. Наибольшее внимание в данных рекомендациях уделяется взаимодействию врача с пациентом. В то же время много меньше описывается порядок применения инструментальных методов диагностики и подход к выбору этих методов. При этом отмечается, что наличие или отсутствие реакции на конкретный аллерген (или выявление соответствующего sIgE) может интерпретироваться только в контексте анамнестических данных. Вместе с тем решение о том, какие именно следует назначать пациенту лабораторные тесты, какие именно аллергены считать наиболее приоритетными, остается на усмотрение врача. При этом список аллергенов, к которым возможно определение уровня sIgE, крайне велик и продолжает расширяться, появляются новые уникальные тесты, позволяющие выявлять антитела к отдельным компонентам аллергенного экстракта.

Предложенный алгоритм как учитывает возрастные особенности сенсибилизации пациентов, так и опирается на подробное изучение истории болезни пациента, клинических симптомов аллергии. Пошаговое тестирование позволяет исключить чрезмерное число назначаемых тестов и оставить наиболее актуальные, имеющие наибольшую прогностическую значимость. Каждый шаг диагностики требует тщательного анализа полученных результатов, а переход к следующему шагу — обоснования такого решения. Знание перекрестной реактивности между аллергенами позволяет минимизировать число назначаемых тестов. Данный подход наиболее актуален для пациентов с множественными симптомами аллергии, затрагивающими не одну систему, а несколько, когда выявление причинно-значимого триггера особенно затруднено. Принципы подбора аллергенов для каждого из шагов разработанного алгоритма согласуются с результатами мировых исследований, в частности об актуальности разных аллергенов в различные возрастные периоды, расширении спектра сенсибилизации с возрастом, значимости сенсибилизации к респираторным аллергенам при пищевой аллергии.

### Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках соглашения № 14.607.21.0017 о предоставлении субсидии (уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60714X0017).

### Конфликт интересов

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фар масьюты кал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc. / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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



## ЛИТЕРАТУРА

1. Anto JM, Pinart M, Akdis M, et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):943-954 e944. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.047.
2. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1535-1546. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.018.
3. Аллергология и иммунология для педиатров / Под ред. Баранова А.А., Хайтова Р.М. — М.: Союз педиатров России; 2008. [Baranov AA, Haitova RM, editors. *Allergologija i immunologija dlja pediatrov.* Moscow: Sojuz pediatrov Rossii; 2008. (In Russ)].
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Kovalchuk LV, Gankovskaja LV, Meshkova RJ. *Klinicheskaja immunologija i allergologija s osnovami obshhej immunologii.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ)].
5. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(7):567-573. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x.
6. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. 2-е изд. переработ. и доп. — Киев: ВСИ Медицина; 2012. [Kazmirchuk VE, Kovalchuk LV, Malcev DV. *Klinicheskaja immunologija i allergologija s vozrastnymi osobennostjami.* 2<sup>nd</sup> ed. Kiev: VSI Medicina; 2012. (In Russ)].
7. Аллергия у детей: от теории — к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — Москва; 2011. [Namazova-Baranova LS, editor. *Allergija u detey: ot teorii — k praktike.* Series: Sovremennaja pediatrija: ot teorii — k praktike. Moscow; 2011. (in Russ)].
8. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.
9. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-824.
10. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy.* 1998;53(6):608-613. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x
11. Gergen PJ, Arbes SJ, Jr., Calatroni A, et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):447-453. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.011.
12. Manise M, Bakayoko B, Schleich F, et al. IgE mediated sensitization to aeroallergens in an asthmatic cohort: relationship with inflammatory phenotypes and disease severity. *Int J Clin Pract.* 2016;70(7):596-605. doi: 10.1111/ijcp.12837.
13. Kiiski V, Karlsson O, Remitz A, Reitamo S. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):943-947. doi: 10.2340/00015555-2126.
14. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
15. Chen X, Li Y, Zeng M. Diagnostic values of combination of free running asthma screening test and total serum allergen IgE level in children with asthma. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(5):873-877.
16. Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J.* 2007;29(5):879-888. doi: 10.1183/09031936.00083406.
17. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):28-36. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70110-7
18. Ahmad Al Obaidi AH, Mohamed Al Samarai AG, Yahya Al Samarai AK, Al Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma.* 2008;45(8):654-663. doi: 10.1080/02770900802126958.
19. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy Among Children With Atopic Dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101(3):e8-e8.
20. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1-84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
21. Niggemann B, Nilsson M, Friedrichs F. Paediatric allergy diagnosis in primary care is improved by in vitro allergen-specific IgE testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(4):325-331. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00651.x.
22. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15(1):21-25. doi: 10.2500/108854194778816634
23. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(3 Suppl 2):S1-21. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61385-3
24. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67-73. doi: 10.4168/aa.2011.3.2.67.
25. Schafer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):418-422. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e71a7.
26. Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009;64(7):1023-1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x.
27. Kamemura N, Tada H, Shimojo N, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):113-121 e112. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.023.
28. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, et al. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1374-1379. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01737.x
29. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3 SUPPL. 3):S1-S148.
30. Hamilton RG, Franklin Adkinson N, Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):213-225; quiz 226.
31. Павлова К.С., Курбачева О.М. Клинико-экономический анализ терапии больных аллергическим ринитом и atopической бронхиальной астмой с наличием бытовой сенсibilизации. // Российский аллергологический журнал. — 2006. — №3. — С. 22–27. [Pavlova KS, Kurbacheva OM. Kliniko-ekonomicheskij analiz terapii bol'nykh allergicheskim rinitom i atopicheskoy bronkhial'noy astmoy s nalichiem bytovoy sensibilizatsii. Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal. 2006;(3):22-27. (in Russ.)]
32. Sanz ML, Blazquez AB, Garcia BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):204-209. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283466fe4.
33. van Ree R. Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(6):910-913. doi: 10.1042/bst0300910.
34. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-170.
35. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):393-399. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.024.
36. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-197 e191-113. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.008.
37. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy.* 2009;64(7):1030-1037. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01955.x.
38. Bartra J, Sastre J, del Cuvillo A, et al. From pollinosis to digestive allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:3-10.

39. Kwon J, Kim J, Cho S, et al. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract.* 2013;7(2):115-121. doi: 10.4162/nrp.2013.7.2.115.
40. Kumar R, Singh BP, Srivastava P, et al. Relevance of serum IgE estimation in allergic bronchial asthma with special reference to food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(4):191-199.
41. Asarnoj A, Hamsten C, Waden K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-821 e817. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
42. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., и др. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией. // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — №1. — С. 68–76. [Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, et al. Age-specific Epidemiology of the Antibody Response Prevalence in Children with Food Allergy. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2016;71(1):68-76. (in Russ)]. doi: 10.15690/vramn637.
43. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — №2. — С. 42–48 [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Current pediatrics.* 2016;15(2):154-160. (in Russ)]. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533.
44. Сновская М.А., Батырова А.С., Намазова-Баранова Л.С. О минимизации затрат на высокоэффективную диагностику аллергии у детей: анализ согласованности результатов аллергологического in vitro- и in vivo-обследования. // Вестник РАМН. — 2015. — Т. 70. — №6. — С.748–755. [Snovskaya MA, Batoryova AS, Namazova-Baranova LS, et al. About Minimization of Expenses on Allergy Diagnosis in Children: Analysis of Consistency of in Vitro- and in Vivo-Allergic Examinations Results. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2015;70(6):748-755. (in Russ)]. doi: 10.15690/vramn583.
45. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. — М.; 2015. [Federal clinical guidelines for the medical care providing for children with allergic rhinitis. Moscow; 2015. (in Russ.)] Доступно по ссылке URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ar.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf)
46. Pomes A, Chapman MD, Wunschmann S. Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):43. doi: 10.1007/s11882-016-0622-9.
47. In: Pope AM, Patterson R, Burge H, editors. *Indoor Allergens: Assessing and Controlling Adverse Health Effects.* Washington (DC); 1993.
48. Asam C, Hofer H, Wolf M, et al. Tree pollen allergens—an update from a molecular perspective. *Allergy.* 2015;70(10):1201-1211. doi: 10.1111/all.12696.
49. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy.* 1998;53(6):567-578. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x
50. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301-309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
51. Gadermaier G, Hauser M, Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. *Methods.* 2014;66(1):55-66. doi: 10.1016/j.jymeth.2013.06.014.
52. Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, et al. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):682-690. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.060.
53. Kuljanac I. The role of Dermatophagoides pteronyssinus in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006;14(2):86-89.
54. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martinez J. Alternaria alternata allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int.* 2016;89-90:71-80. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.003.
55. Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, et al. Sensitization to Common and Uncommon Pets or Other Furry Animals: Which May Be Common Mechanisms? *Transl Med UniSa.* 2016;14:9-14. PMC4912333.
56. Sanchez A, Cardona R, Sanchez J. In silico analysis of the identity of lipocalin of dog, cat, horse, cow, hamster and hen. Possible role in allergic diseases. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):1-10.
57. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
58. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1199-1206 e1191-1111. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.042.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе — директор НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** namazova@nczd.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, **SPIN-код:** 1312-2147

**Сновская Марина Андреевна**, кандидат медицинских наук, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России  
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** snows@inbox.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5263-6743>, **SPIN-код:** 9899-1095

**Митюшин Илья Леонидович**, врач-педиатр отдела диагностики и восстановительного лечения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России  
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0606-7201>, **SPIN-код:** 4497-2733

**Кожевникова Ольга Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России  
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** fd@nczd.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>, **SPIN-код:** 2215-2910

**Батырова Анна Сергеевна**, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России  
**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** melograno8@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9809-6922>, **SPIN-код:** 8567-3506

DOI: 10.15690/vramn769

К.А. Демьянова<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>1</sup>, Л.А. Боброва<sup>1</sup>, Л.В. Козлов<sup>2</sup>, С.С. Андина<sup>2</sup>,  
В.А. Юрова<sup>1</sup>, А.М. Кучиева<sup>1</sup>, С.В. Рошупкина<sup>1</sup>, Е.М. Шилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,  
Москва, Российская Федерация

# Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме

**Обоснование.** Клиническая картина как атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), так и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) обусловлена развитием тромботической микроангиопатии. Роль комплемента в патогенезе аГУС известна, а вклад патологии комплемента в развитие КАФС не достаточно изучен. **Цель исследования:** изучить изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС в сравнении с таковыми при аГУС. **Методы.** В исследование были включены 67 больных (33 женщины и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 73 лет, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№ 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2001 по 2015 г. с диагнозами катастрофического антифосфолипидного синдрома (n=28) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (n=39). Для обследования больных использовали общеклинические и специальные методы обследования. Исследование системы комплемента было выполнено у 30 пациентов (у 10 с КАФС и у 20 с аГУС). Исследовали концентрацию факторов CFH, CFI, CFB, CFD методом иммуноферментного анализа. Проводили исследование удельной активности компонентов комплемента C3, C4 и CFH. **Результаты.** Анализ результатов исследования комплементарного статуса выявил сходные его изменения у пациентов с аГУС и КАФС. Концентрация CFH в сыворотке крови была значительно выше стандартных величин у пациентов как с аГУС, так и КАФС и достоверно не различалась между группами. Однако при исследовании удельной активности CFH в обеих группах концентрация оказалась ниже 60% и в среднем составила 59 и 26% у пациентов с аГУС и КАФС соответственно (p=0,025). Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией CFH и количеством пораженных органов в группе катастрофического антифосфолипидного синдрома (r=-0,915; p=0,001). Концентрация CН1 у пациентов с КАФС в среднем оказалась в пределах нормальных значений (260,11 мкг/мл), а в группе аГУС — повышенной (407,43 мкг/мл) и достоверно превышающей таковую при КАФС (p=0,038). Количественное содержание CFD оказалось повышенным почти вдвое по сравнению с нормой у пациентов обеих групп и достоверно не отличалось между группами КАФС и аГУС. **Заключение.** У пациентов с КАФС, как и с аГУС, имеются признаки активации альтернативного пути комплемента. Возможно, КАФС развивается у тех пациентов с антифосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента.

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, антифосфолипидный синдром, активация комплемента.

**(Для цитирования:** Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Юрова В.А., Кучиева А.М., Рошупкина С.В., Шилов Е.М. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):42–52. doi: 10.15690/vramn769)

## Обоснование

В последнее время отмечается возрастающий интерес к болезням, связанным с патологией системы комплемента, одной из которых является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). В патогенезе аГУС основная роль отводится дисрегуляции системы комплемента как вследствие генетических аномалий (мутации генов, кодирующих синтез белков-регуляторов системы комплемента), так и за счет выработки аутоантител к фактору Н, что приводит к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента с повреждением эндотелиальных клеток и последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла различных органов [1]. Многими авторами предлагается использовать новый термин для обозначения аГУС — комплементопосредованная тромботическая микроангиопатия [2, 3]. В последнее время получены также данные, подтверждающие роль дисрегуляции комплемента в развитии и других форм тромботических

микроангиопатий — типичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с инфекцией шигатоксинпродуцирующей *Escherichia coli*, и тромботической тромбоцитопенической пурпуры [4].

Еще одной формой тромботической микроангиопатии является катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), который встречается у 1% больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) и характеризуется высокой летальностью, достигающей 50% [5]. В отличие от классического варианта АФС, при КАФС тромбообразование происходит преимущественно в сосудах малого калибра (капилляры, артериолы, мелкие артерии), что создает гистологическую картину тромботической микроангиопатии, а клиническая картина нередко напоминает таковую при аГУС. Роль комплемента в патогенезе КАФС не достаточно изучена, однако наличие гипокплементемии ранее было установлено у больных с первичным АФС (ПАФС) [6, 7], что позволило предположить комплементсвязывающее действие антифосфолипидных антител [8]. Позже была продемонстрирована

роль патологии комплемента в развитии синдрома потери плода у женщин с АФС [9]. Появились данные о возможном регуляторном влиянии  $\beta$ 2-гликопротеина 1 на систему комплемента [10]. Однако патогенез КАФС до конца не расшифрован. Обсуждаются гипотеза «тромботического шторма», предложенная в 1998 г. С.С. Kitchens [11], возможность молекулярной мимикрии [12] и активации эндотелиальных клеток [13], но ни одна из них не способна полностью объяснить преимущественное поражение сосудов микроциркуляторного русла у больных с антифосфолипидными антителами.

**Цель исследования:** изучить изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС в сравнении с таковыми при аГУС.

## Методы

### Дизайн исследования

Одномоментное поперечное исследование серии случаев.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома, установленный на основании критериев 2002 г. (Таормина, Сицилия): подтвержденное поражение 3 и более органов, систем и/или тканей; развитие болезни одномоментно или в срок не более одной недели; морфологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов хотя бы в одном органе/ткани и лабораторное обнаружение антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт и/или антикардиолипидные антитела и/или антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину 1) [14].

3. Диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома, установленный при наличии у больных полного симптомокомплекса тромботической микроангиопатии: тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл или снижение уровня тромбоцитов более 25% от базального уровня) и микроангиопатическая гемолитическая анемия (повышение лактатдегидрогеназы и/или снижение гаптоглобина и/или шизоцитоз в мазке периферической крови) в сочетании с признаками поражения почек (повышение креатинина, и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, и/или изменения в анализах мочи) при исключении других форм тромботических микроангиопатий [15].

#### Критерии невключения

Наличие у пациента других заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением (системные васкулиты, сепсис с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, инфекционный эндокардит).

#### Условия проведения

Клиническое обследование пациентов выполнялось в Университетской клинической больнице № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Москва).

Исследование системы комплемента было выполнено на базе ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора РФ (Москва).

#### Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в Клинике нефрологии, внутренних и професси-

К.А. Demyanova<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>1</sup>, L.A. Bobrova<sup>1</sup>, L.V. Kozlov<sup>2</sup>, S.S. Andina<sup>2</sup>,  
V.A. Yurova<sup>1</sup>, A.M. Kuchieva<sup>1</sup>, S.V. Roshchupkina<sup>1</sup>, E.M. Shilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology,  
Moscow, Russian Federation

## Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome

**Background:** The role of the alternative complement pathway (AP) abnormalities in the pathogenesis of aHUS is well studied. Clinical and morphological manifestations of atypical HUS and catastrophic APS are often similar. However, studies on the state of AP in patients with CAPS are virtually absent. **Aims:** The aim of our study was to assess the state of AP in patients with CAPS and aHUS. **Patients and methods:** The study enrolled 67 patients (pts) with a diagnosis of CAPS (28 pts) and aHUS (39 pts). Studies of the complement system are made of 10 pts with CAPS and 20 aHUS. Factor H, I, B, D content, functional activity of factor H, and complement components C3, C4 was determined in serum by ELISA kit. **Results:** Patients with CAPS and aHUS showed similar changes in complement biomarkers. The factor H level in the serum was significantly higher than the standard value. However, the specific activity of factor H reduced, mean rate 59% for aHUS and 26% for CAPS. The median value of factor D was twice higher than the normal range in both groups, indicating the activation of the AP. **Conclusions:** There are indications of an AP activation not only in pts with aHUS but in CAPS pts too. We suppose that the activity of factor H is a more sensitive indicator of complement system changes than factor H level. Patients with CAPS and aHUS have similar clinical and laboratory characteristics. However, CAPS is more severe, with the involvement of a larger number of vascular beds. Perhaps this is due to the double damaging effects on the endothelium — of antiphospholipid antibodies (aPL) and activated complement. So we hypothesize that CAPS can be called aPL-mediated TMA in pts with a complement system defect.

**Key words:** thrombotic microangiopathies, atypical hemolytic uremic syndrome, antiphospholipid syndrome, complement activation.

(For citation: Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kozlov LV, Andina SS, Yurova VA, Kuchieva AM, Roshchupkina SV, Shilov EM. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):42–52. doi: 10.15690/vramn769)

ональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2001 по 2015 г.

### Описание медицинского вмешательства

Забор крови утром натощак из кубитальной вены в объеме 15 мл однократно.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Исследование количества факторов Н, В, D комплемента и функциональной активности фактора Н в сыворотке крови было выполнено у 30 больных (у 10 пациентов с КАФС и у 20 с аГУС). Количество фактора I исследовано у 26 больных (у 10 пациентов с КАФС и у 16 с аГУС). Активность С3 и С4 компонентов комплемента была определена у 24 пациентов (у 10 пациентов с КАФС и у 14 с аГУС).

### Анализ в подгруппах

Все пациенты с признаками острого эпизода тромботической микроангиопатии были поделены на 2 группы: в первую группу были включены 28 пациентов с диагнозом КАФС, во вторую группу — 39 пациентов с диагнозом аГУС.

44

### Методы регистрации исходов

Количество факторов Н, I, В, D комплемента и функциональная активность С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом (AssayMax Human Factor B ELISA Kit, Catalog No. EF7001-1, AssayPro, США; SEB978Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Complement Factor I, Uscn Life Science Inc., США; НК342 Human Complement Factor H ELISA Kit, Hycult biotech, США; НК343 Human Complement Factor D ELISA Kit, Hycult biotech, США).

Фактор Н (CFH) и фактор I (CFI) ингибируют активацию альтернативного пути комплемента. CFH — основной регуляторный фактор альтернативного пути комплемента, блокирующий образование С3-конвертазы и напрямую ускоряющий ее распад. Кроме того, CFH является кофактором CFI в инактивации С3b. Молекула CFH имеет две области связывания С3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание С3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в C-концевой части молекулы, в 19-м и 20-м экзонах, связывание с которыми нарушает способность С3b фиксироваться на поверхности эндотелия, что приводит к локальной инактивации альтернативного пути комплемента. Таким образом, CFH принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Концентрация CFH в плазме больных аГУС может быть нормальной, сниженной или нулевой [16]. Сниженная его концентрация наблюдается у больных с мутациями в гене *CFH*, а также при развитии аГУС, обусловленного выработкой антител к этому фактору.

Удельную активность CFH оценивали по его количеству, связавшемуся с С3b, считая, что только функционально активные молекулы CFH могут связываться с С3b. Количество связавшегося фактора определяли стандартной тест-системой (ELISA). Путем деления величины связавшегося на количество свободного CFH получали значение его удельной активности. Результат выражали в процентах.

CFI инактивирует С3b в присутствии CFH и мембранного кофакторного протеина (membrane cofactor protein,

MCP). Плазменные уровни CFI, как и CFH, могут быть нормальными или сниженными.

CFB и CFD, напротив, способствуют активации альтернативного пути комплемента, принимая участие в формировании С3-конвертазы (С3bBb). Последняя многократно усиливает расщепление С3 за счет формирования так называемой петли амплификации, в результате чего неуклонно умножается количество фрагментов С3b. При присоединении к С3-конвертазе дополнительных фрагментов С3b образуется С5-конвертаза (С3bBb(С3b) — энзиматический комплекс, расщепляющий С5-компонент комплемента. При расщеплении С5 образуется мощный анафилотоксин С5a и С5b фрагмент, «запускающий» сборку мембраноатакующего комплекса С5b-9, который вызывает лизис бактериальных клеток. Концентрация CFB в плазме больных аГУС может быть нормальной или сниженной.

Определение функциональной активности компонентов С3 и С4 комплемента в нашей работе проводилось иммуноферментным методом (патент на изобретение № 2506594 и № 2495432, Л.В. Козлов, С.С. Андина, И.А. Ромашенко). За норму приняты значения, полученные при исследовании стандартными тест-системами пула сывороток 20 здоровых доноров и рассчитанные в процентах (от 70 до 130%).

Для оценки выраженности органного поражения в обеих группах использовали индекс органного поражения, который рассчитывали как среднее значение числа пораженных органов у каждого пациента.

### Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова от 02.11.2012 № 01-12. Образцы крови были взяты после подписания пациентом информированного согласия.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы SPSS Statistics Version 20 (IBM, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону Гаусса проведен с помощью теста Колмогорова—Смирнова. В зависимости от соответствия величин нормальному распределению при описании количественных данных использованы следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили (Me [25%, 75%]) или среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $m \pm \sigma$ ). Достоверность различий средних значений оценивали методом Манна—Уитни ( $p^U$ ) или с помощью t-теста Стьюдента ( $p^T$ ). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для выявления и оценки связи между различными факторами использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена ( $r^s$ ). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 67 больных (33 женщины и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 73 лет. В зависимости от установленного диагноза пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 28 человек с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (средний возраст  $34,8 \pm 11$  лет), вторую — 39 больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (средний

возраст  $28,8 \pm 13$  лет). Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Среди пациентов с КАФС у 18 (64,3%) диагностирован первичный антифосфолипидный синдром, у 10 (35,7%) — вторичный АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ). У 8 пациентов (28,6%) КАФС был первым клиническим проявлением болезни.

Основное большинство обеих групп составляли молодые пациенты (до 45 лет). Однако средний возраст заболевших аГУС был недостоверно ниже, чем возраст пациентов с КАФС ( $28,8 \pm 13$  против  $34,8 \pm 11$  лет). Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было противоположным: более 50% пациентов с аГУС составляли мужчины, среди пациентов с КАФС, напротив, преобладали женщины. Гематологические признаки тромботической микроангиопатии в остром периоде (микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения) выявлены у 37 больных аГУС (94,9%) и у 18 с КАФС (64,3%). У 2 пациентов с аГУС (5,1%) не было данных о количестве тромбоцитов в момент острого эпизода, однако диагноз в дальнейшем был подтвержден генетическим исследованием. Достоверных различий между числом тромбоцитов в обеих группах, уровнем гемоглобина и лактатдегидрогеназы не получено, однако обращает на себя внимание большая выраженность тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии у пациентов с аГУС.

Учитывая тяжесть состояния больных, морфологическое исследование ткани почки удалось выполнить 11 (39,3%) пациентам с КАФС и 20 (51,3%) с аГУС. Во всех случаях были выявлены признаки острой тромботической микроангиопатии, что послужило дополнительным обоснованием диагнозов изучаемых заболеваний.

В развернутую клиническую стадию обеих форм тромботической микроангиопатии у всех пациентов отмечались признаки поражения почек. В группе больных КАФС различные клинические проявления поражения почек встречались практически с одинаковой частотой при некотором преобладании синдрома сосудистой нефропатии (артериальная гипертензия в сочетании с нарушением функции почек без изменений в анализах мочи у 35,7% пациентов). У больных аГУС преобладающим вариантом поражения почек было острое повреждение почек (у 64% пациентов). Частота развития острого повреждения почек в группе КАФС была достоверно ниже, чем в группе аГУС ( $p=0,001$ ; см. табл. 1).

В обеих группах больных с одинаковой частотой отмечен нефротический синдром, однако тромботическую микроангиопатию вряд ли можно рассматривать как его причину. Двое пациентов с КАФС страдали СКВ с поражением почек, и еще до развития КАФС у них был диагностирован волчаночный нефрит. У 4 больных аГУС с нефротическим синдромом до развития острого

**Таблица 1.** Характеристика больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Показатель	КАФС (n=28)	p	аГУС (n=39)
Средний возраст, лет	$34,8 \pm 11$	0,06	$28,8 \pm 13$
Пол, n (%)	Жен. 16 (57,1) Муж. 12 (42,9)	-	Жен. 17 (43,6) Муж. 22 (56,4)
Тромбоциты, тыс. в мкл	$119,3 \pm 84,5$	0,181	$87,6 \pm 48,5$
Гемоглобин, г/л	$81,4 \pm 23,4$	0,064	$69,1 \pm 17,4$
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л (норма 240–480)	n=20	-	n=35
	784,7 [562,5; 936,5]	0,165	1598 [577,5; 1479,5]
<i>Поражение органов, n (%)</i>			
Почки	28 (100)	-	39 (100)
Сердце	21 (75,0)	-	10 (25,6)
Центральная нервная система	18 (64,3)	-	16 (41,0)
Легкие	18 (64,3)	-	19 (48,7)
Кожа	18 (64,3)	-	0
Желудочно-кишечный тракт	18 (64,3)	-	20 (51,3)
Орган зрения	4 (14,2)	-	7 (17,9)
<i>Поражение почек, n (%)</i>			
Острое повреждение почек	8 (28,6)	<b>0,001</b>	25 (64,0)
Изменения в анализах мочи	7 (25,0)	0,010	2 (5,2)
Нефротический синдром	2 (7,1)	0,991	4 (10,3)
Артериальная гипертензия с нарушением функции почек	10 (35,7)	0,066	6 (15,3)
Преэклампсия	1 (3,6)	0,739	2 (5,2)
<i>Исходы, n (%)</i>			
Летальный	8 (28,6)	0,724	9 (23,1)
Терминальная почечная недостаточность	9 (32,1)	0,697	13 (33,4)
Хроническая болезнь почек 1–4-й стадии	3 (10,7)	0,697	7 (17,9)
Восстановление функции почек	8 (28,6)	0,782	10 (25,6)

эпизода тромботической микроангиопатии были диагностированы различные морфологические варианты гломерулонефрита (болезнь минимальных изменений, мембранопролиферативный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз), манифестировавшие выраженным нефротическим синдромом с массивной протеинурией, что с высокой вероятностью позволяет предполагать существование связи между этими состояниями.

Подавляющее большинство пациентов с КАФС (93,1%) и аГУС (81,6%) в момент острого эпизода имели тяжелую и даже злокачественного характера артериальную гипертензию. Преэклампсия предшествовала развитию КАФС у 1 пациентки (3,6%) и развитию аГУС в 2 случаях (5,1%).

Спектр экстраренальных проявлений при КАФС и аГУС был сходным (см. табл. 1). Несмотря на это, поражения сердца и кожи у больных КАФС отмечались достоверно чаще, чем при аГУС. Хотя статистическая достоверность отсутствовала, частота поражения центральной нервной системы, легких, желудочно-кишечного тракта у пациентов с КАФС была выше, чем в группе аГУС. Индекс органного повреждения оказался достоверно большим у больных КАФС и составил 4,8 против 2,8 у больных из группы аГУС ( $p=0,002$ ). У больных КАФС полиорганная недостаточность протекала тяжелее, с вовлечением большего количества органов.

По характеру исходов в нашем исследовании больные аГУС и КАФС достоверно не различались (см. табл. 1). Полное восстановление функции почек отмечено с равной частотой в обеих группах (25,6 и 28,6% при аГУС и КАФС соответственно). Терминальная почечная недостаточность в исходе острой тромботической микроангиопатии констатирована у 13 (33,3%) больных аГУС и у 9 (32,1%) с КАФС ( $p=0,697$ ). У остальных больных с равной частотой в обеих группах отмечено развитие хронической болезни почек 1–4-й стадии ( $p=0,697$ ). Частота летальных исходов также не различалась и составила 28,6% в группе КАФС и 23,1% при аГУС ( $p=0,724$ ).

**Основные результаты исследования**

**Изменения системы комплемента**

Анализ результатов исследования комплементарного статуса выявил сходные его изменения у пациентов с аГУС и КАФС (табл. 2). В нашем исследовании мы оценивали активацию классического и альтернативного пути комплемента по функциональной активности C4 и C3 компонентов (табл. 3). У всех обследованных пациентов показатели активности обоих компонентов отличались от нормы. У 30% пациентов с КАФС и у 42,9% с аГУС отмечено увеличение активности как C3, так и C4 компонентов, что может свидетельствовать об активации и классического, и альтернативного пути (табл. 4). У 30% больных катастрофическим АФС

**Таблица 2.** Комплементарный статус у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Диагноз	CFH, мкг/мл	Активность CFH, %	CFI, мкг/мл	CFB, мкг/мл	CFD, нг/мл
Здоровые	140–260	70–130	178–331	280–520	78–145
КАФС (n=10)	797,33 <sup>*0,000</sup> ±156,26	26,0 <sup>*0,000</sup> ±13,0	260,11 <sup>*0,28</sup> ±122,94	676 <sup>*0,079</sup> [346; 1392]	292,56 <sup>*0,000</sup> ±171,13
аГУС (n=20)	726,79 <sup>*0,000</sup> ±221,39	59,0 <sup>*0,000</sup> ±32,0	407,43 <sup>*0,21</sup> ±187,11	426,5 <sup>*0,107</sup> [367; 496]	388,50 <sup>*0,000</sup> ±190,53
КАФС против аГУС, p	0,454 <sup>T</sup>	<b>0,014<sup>U</sup></b>	<b>0,038<sup>U</sup></b>	0,533 <sup>U</sup>	0,162 <sup>U</sup>

Примечание. \* — p с группой здоровых, T — t-критерий Стьюдента, U — критерий Манна–Уитни.

**Таблица 3.** Функциональная активность C3 и C4 компонентов у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Активность компонентов	КАФС, n=10 (%)	аГУС, n=14 (%)
↑ C3, ↑ C4	<b>3 (30%)</b>	<b>6 (42,9%)</b>
↑ C3, ↓ C4	2 (20)	2 (14,3)
↑ C3, C4 — N	1 (10)	1 (7,1)
↓ C3, ↓ C4	2 (20)	2 (14,3)
↓ C3, C4 — N	1 (10)	2 (14,3)
↓ C3, ↑ C4	1 (10)	1 (7,1)
	(30%)	(21,4%)
	(40%)	(35,7%)

Примечание. ↑ — повышен, ↓ — снижен, N — норма.

**Таблица 4.** Интерпретация данных функциональной активности C3 и C4 методом иммуноферментного анализа

C3	Соотношение	C4	Признаки состояния
N	=	N	Норма
↓	<		Активация альтернативного пути
↑	=	↑	Активация альтернативного и классического пути комплемента
↑	>		Активация альтернативного пути за счет повышенной активности C3
↓	=	↓	Активация обоих путей с потреблением компонентов
	>	↓	Активация классического пути

Примечание. ↑ — повышен, ↓ — снижен, N — норма.

и у 21,4% атипичным ГУС активность С3 компонента оказалась повышенной при нормальной или сниженной активности С4. У 40% больных КАФС и у 35,7% с аГУС активность С3 компонента была снижена при нормальной, сниженной или повышенной активности С4, указывая на активацию альтернативного пути компонента (см. табл. 4).

Концентрация CFH — основного регуляторного протеина альтернативного пути компонента — в сыворотке крови была значительно выше стандартных величин у пациентов как с аГУС, так и КАФС и достоверно не различалась между группами (см. табл. 2). Однако при исследовании удельной активности CFH практически у всех больных в обеих группах она оказалась ниже 60% и в среднем составила 59% у пациентов с аГУС и 26% при КАФС ( $p=0,025$ ). При этом у 4 больных КАФС и у 1 пациента с аГУС активность CFH была менее 25%. У двух пациентов с аГУС и обнаруженными мутациями гена *CFH* удельная активность составила 17 и 42%. Самая низкая активность (5%) зафиксирована у больного с крайне тяжелым течением КАФС, умершего на 7-й день болезни. Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрацией CFH и количеством пораженных органов в группе КАФС ( $r=-0,915$ ,  $p=0,001$ ). В группе аГУС обратная связь выявлена между активностью CFH и количеством пораженных органов ( $r=-0,569$ ,  $p=0,054$ ). Такая же связь у больных КАФС была недостоверной ( $r=-0,339$ ,  $p=0,456$ ). Концентрация СН1 у пациентов с КАФС в среднем оказалась в пределах нормальных значений (260,11 мкг/мл), а в группе аГУС — повышенной (407,43 мкг/мл) и достоверно превышающей таковую при КАФС;  $p=0,038$  (см. табл. 2). Однако при анализе абсолютных значений отмечена высокая концентрация фактора у 30% больных КАФС и у 56,25% с аГУС, а низкая концентрация СН1 — у 3 больных КАФС (30%) и у 2 с аГУС (12,5%) (табл. 5). Концентрация CFB в среднем у больных аГУС оказалась в пределах нормальных значений, а в группе КАФС несколько их превосходила (см. табл. 2). При анализе абсолютных значений отмечено, что у 2 больных аГУС уровень CFB был ниже нормы (табл. 6). Количественное содержание CFD оказалось повышенным почти вдвое по сравнению с нормой у па-

Таблица 5. Концентрация CFI в сыворотке крови больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Фактор компонента	Уровень	КАФС n=10	аГУС n=16
CFI, мкг/мл (норма 178–331)	Низкий	3 (30%)	2 (12,5%)
	Нормальный	4 (40%)	5 (31,3%)
	Высокий	3 (30%)	9 (56,3%)

Таблица 6. Концентрация CFB в сыворотке крови у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)

Фактор компонента	Уровень	КАФС n=10	аГУС n=20
CFB, мкг/мл (280–520)	Низкий	0 (0%)	2 (10%)
	Нормальный	5 (50%)	10 (50%)
	Высокий	5 (50%)	8 (40%)

циентов обеих групп и достоверно не отличалось между группами КАФС и аГУС. Установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями CFI и CFD в обеих группах (для КАФС и аГУС соответственно  $r=0,935$ ;  $p=0,000$  и  $r=0,890$ ;  $p=0,000$ ) (рис. 1). В группе КАФС также выявлена сильная обратная связь активности CFH с содержанием CFD ( $r=-0,757$ ,  $p=0,049$ ). В группе аГУС обнаружена прямая связь между содержанием в сыворотке CFB и С3 компонента компонента ( $r=0,545$ ,  $p=0,013$ ). Наличие взаимосвязей между факторами компонента и клиническими показателями тромботической микроангиопатии выявлены в группе КАФС (рис. 2). Так, уровни факторов I и D прямо коррелировали с уровнем лактатдегидрогеназы (CFI:  $r=0,757$ ,  $p=0,049$ ; CFD:  $r=0,821$ ,  $p=0,023$ ) и креатинина (CFI:  $r=0,934$ ,  $p=0,001$ ; CFD:  $r=0,862$ ,  $p=0,006$ ) и обратно — с выраженностью тромбоцитопении (CFI:  $r=-0,731$ ,  $p=0,039$ ; CFD:  $r=-0,690$ ,  $p=0,023$ ) (см. рис. 2).

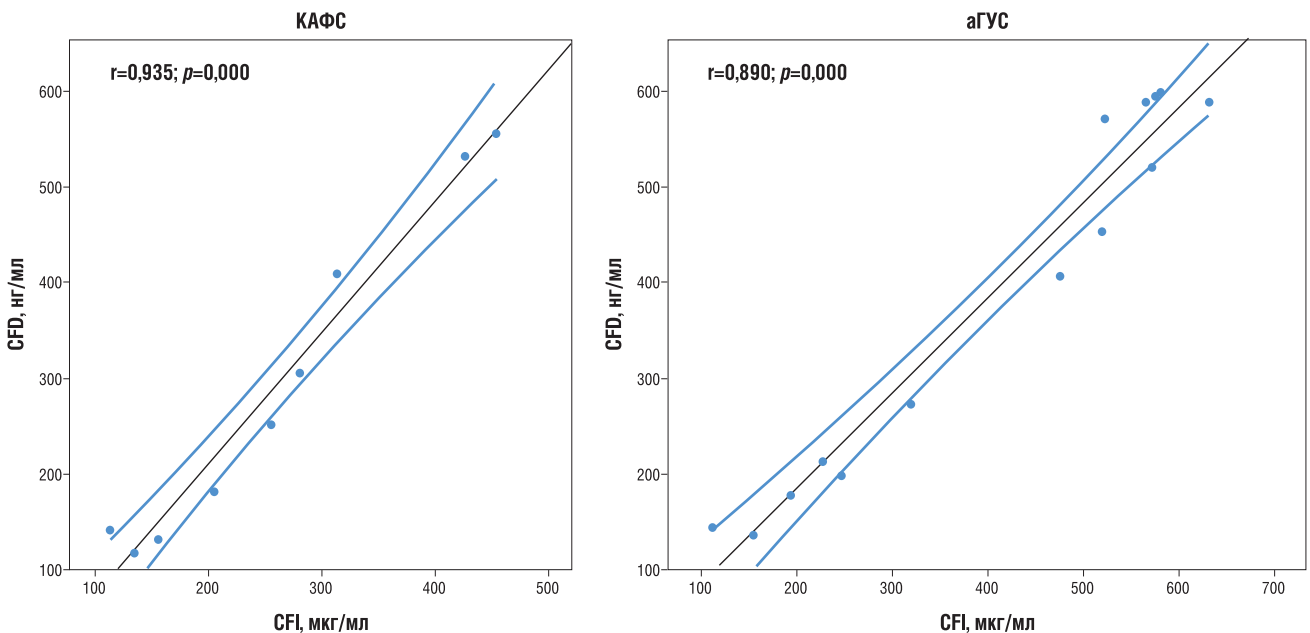
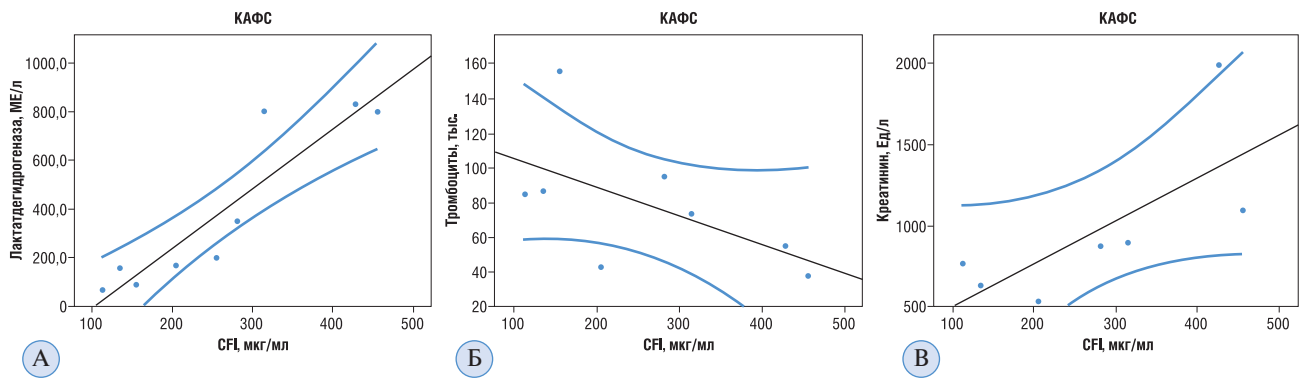


Рис. 1. Связь CFI и CFD у больных катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)





**Рис. 2.** Связь между лабораторными показателями комплементопосредованной тромботической микроангиопатии и концентрацией CFI в группе пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС): между (А) уровнем лактатдегидрогеназы и содержанием CFI ( $r=0,757$ ;  $p=0,049$ ); (Б) числом тромбоцитов и содержанием CFI ( $r=-0,731$ ;  $p=0,039$ ); (В) уровнем креатинина и содержанием CFI ( $r=0,934$ ;  $p=0,001$ )

### Обсуждение

Проведенное нами исследование продемонстрировало сходство как клинических и лабораторных характеристик, так и однотипные изменения в системе комплемента у пациентов с КАФС и аГУС. В обеих группах преобладали молодые пациенты, причем средний возраст больных аГУС был значительно меньше, чем у больных КАФС, что сопоставимо с международными данными [16, 17]. Преобладание женщин в группе КАФС, вероятнее всего, обусловлено значительной долей пациенток с вторичным АФС при СКВ (34,4%) в структуре КАФС. Все пациенты с КАФС в момент острого эпизода имели тромбоцитопению и анемию, а микроангиопатический гемолиз был подтвержден у 71,4% больных. Трактовка гематологической составляющей при КАФС затруднена, так как тромбоцитопения является симптомом не только тромботической микроангиопатии, но и СКВ, которой страдали более 1/3 наблюдаемых пациентов, и антифосфолипидного синдрома в целом, как и анемия, имеющаяся у большинства пациентов с активностью СКВ. Однако в нашем исследовании микроангиопатический характер гемолиза был подтвержден отрицательной пробой Кумбса, высоким уровнем лактатдегидрогеназы во всех случаях и наличием шизоцитоза у ряда пациентов. Таким образом, частота микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в нашем исследовании была существенно выше, чем в других исследованиях. Возможно, это обусловлено большей тяжестью состояния пациентов с КАФС, концентрирующихся в клинике им. Е.М. Тареева, так как, по данным Международного регистра КАФС, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия отмечены у 63 и 12% больных соответственно [18]. Сочетание тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и полиорганного поражения вследствие микроциркуляторных тромбозов соответствует представлению о КАФС как о микроангиопатическом варианте АФС, сходном по своим клиническим проявлениям с аГУС и другими тромботическими микроангиопатиями [19]. Несмотря на то, что катастрофический АФС, как и атипичный ГУС, относится к тромботическим микроангиопатиям, выраженность микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в нашем исследовании оказалась большей у больных аГУС, что не нашло статистического подтверждения, вероятно, в связи с небольшим числом наблюдений (см. табл. 1).

Спектр клинических проявлений в развернутой стадии заболевания оказался более разнообразным у больных КАФС, что, по-видимому, отражает генерализованный характер тромботической микроангиопатии, в большей степени свойственный микроангиопатическому варианту АФС. Это подтверждается большей величиной индекса органного повреждения у пациентов с КАФС по сравнению с больными аГУС (4,8 против 2,8;  $p=0,002$ ). С равной частотой в обеих группах были поражены только почки. Наши данные, таким образом, подтверждают, что именно почки являются основной мишенью микроангиопатического тромбообразования не только при аГУС, но и при КАФС [20, 21]. Поражение сердца втрое чаще отмечено у больных КАФС по сравнению с больными аГУС, причем частота этого поражения в группе КАФС в нашем исследовании была более чем в 2 раза выше, чем в зарубежных исследованиях [22]. Ни у одного пациента с аГУС в нашей когорте не зарегистрировано поражения кожи, тогда как эта локализация, наряду с повреждением центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и легких была распространенным явлением в группе КАФС. Поражение именно этих органов преобладает также и у больных аГУС, встречаясь, однако, несущественно реже, чем у пациентов с КАФС. Обращает на себя внимание практически одинаковая частота поражения органа зрения в обеих группах. И если в литературе имеются лишь единичные наблюдения поражения глаз при аГУС [23], то в нашем исследовании нарушение зрения в момент острого эпизода тромботической микроангиопатии отмечено у 18% больных.

Изменения системы комплемента выявлены у всех пациентов как с аГУС, так и с КАФС. По данным литературы, исследование уровней С3 и С4 методом нефелометрии у больных аГУС показало, что у большинства из них значения С4 остаются нормальными, тогда как уровень С3 снижен у 50% больных, что свидетельствует об активации комплемента преимущественно по альтернативному пути [24]. В нашем исследовании частота снижения С3 в группе аГУС составила 35,7%, что сопоставимо с международными данными. Аналогичные показатели частоты снижения С3 отмечены нами у 40% больных в группе КАФС. В нашем исследовании у пациентов обеих групп наряду с активацией альтернативного пути комплемента также были выявлены признаки вовлечения в патологический процесс и классического пути. Так, высокая функциональная активность и С3, и С4 компонентов выявлена у 30% больных КАФС и у 42,9% с аГУС (см. табл. 3, 4). На первый взгляд, ситуация одновременной

активации обоих путей комплемента может показаться парадоксальной. Однако проводимые в последние годы исследования позволили установить, что как в эксперименте, так и в клинической практике при ряде заболеваний имеются признаки активации обоих путей комплемента. Так, одновременная активация классического и альтернативного пути была продемонстрирована на экспериментальной модели волчаночного нефрита у мышей [25]. При изучении общих закономерностей участия системы комплемента в формировании иммунного ответа у здоровых лиц были продемонстрированы признаки активации обоих упомянутых путей активации комплемента в результате воздействия разных триггерных факторов, а также их совместный вклад в образование анафилоксинов, опсопинов, хемоаттрактантов и комплекса мембранной атаки [26, 27].

В нашем исследовании у 30% больных КАФС и у 21,4% с аГУС была повышена активность С3 (см. табл. 3). Повышение функциональной активности С3 при нормальной или сниженной активности С4, вероятнее всего, может свидетельствовать о мутациях доминантно-негативных (gain-of-function) в гене компонента С3, в результате чего последний приобретает стабильную форму за счет нарушенного связывания с белками-регуляторами CFH и MCP. По данным литературы, такие мутации встречаются у больных аГУС в 5–15% случаев [28].

Наиболее часто развитие аГУС ассоциировано с мутациями в гене *CFH*. Не имея возможности выполнить генетический анализ, мы исследовали концентрацию факторов, регулирующих активность альтернативного пути комплемента, в сыворотке крови. Содержание CFH у больных обеих групп оказалось достоверно выше, чем в группе здоровых (см. табл. 2). При этом активность CFH была достоверно ниже нормальных значений в обеих группах, а при КАФС — достоверно ниже, чем при аГУС. Мы полагаем, что нормальная или высокая концентрация CFH является компенсаторной реакцией организма, направленной на обеспечение нормальной функции альтернативного пути комплемента при наличии аномалии его основного регуляторного белка вследствие мутации гена *CFH*.

Таким образом, большое количество фактора уравновешивает его сниженную активность. Наши данные сопоставимы с результатами других исследований, в которых, однако, только констатируется высокая концентрация CFH без определения его активности и объяснений возможных причин этого феномена. Так, I. Моог и соавт. среди 13 обследованных пациентов с аГУС обнаружили высокие концентрации CFH у двух из них (15,4%), а CFI — у 6 (46,2%) [29]. В исследовании J. Caprioli и соавт. уровень CFH превышал референсные значения в 2 (18,2%) случаях аГУС из 11 [30]. Результаты, аналогичные нашим, были получены M.-A. Dragon-Durey и соавт. у пациента с идентифицированной гетерозиготной мутацией *CFH*, у которого нормальная концентрация фактора сочеталась со снижением его активности до 50% [28]. По-видимому, такое сочетание свойственно и другим заболеваниям, связанным с дисрегуляцией системы комплемента. Так, в исследовании факторов альтернативного пути комплемента у 53 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией концентрация CFH по группе в целом оказалась выше, чем у здоровых лиц (287,84 против 268,69 мг/л), а максимальные значения в группе больных значительно превосходили норму (498,86 против 398,38 мг/л) [31].

С нашей точки зрения, у пациентов с генетическим дефектом *CFH* и неполноценной его функци-

ей избыточный синтез данного фактора печенью, возможно, позволяет сохранить суммарную функцию CFH в пределах, достаточных для обеспечения нормальной регуляции альтернативного пути комплемента. Мы полагаем, что увеличенная продукция CFH способна ограничивать активацию альтернативного пути комплемента в отсутствие дополнительных комплементактивирующих состояний даже при сниженной активности фактора. Однако при развитии любой триггерной ситуации (инфекция, беременность и т.п.), вызывающей дополнительную активацию комплемента, достигнутая компенсация становится недостаточной. Наше предположение находит подтверждение в работе Ш. Лора и В. Фрему-Бачи, изучавших генетически-фенотипические взаимодействия у больных аГУС [16]. В их когорте больных активность CFH оказалась сниженной и в среднем составила 35% при нормальной концентрации фактора в плазме. Генетический анализ подтвердил наличие мутаций гена *CFH* у всех пациентов с низкой активностью, при этом у пациентов с активностью CFH менее 5% были выявлены гомозиготные мутации [16, 28]. С нашей точки зрения, это свидетельство того, что показатель активности CFH является более информативным и лучше отражает состояние системы комплемента, что подтверждается собственными данными о наличии сильной обратной связи между уровнем активности CFH и количеством пораженных органов у пациентов с аГУС ( $r=-0,569$ ,  $p=0,05$ ). У больных КАФС мы выявили аналогичные аГУС закономерности: сочетание высокой концентрации CFH с низкой его активностью. В нашей работе активность CFH была достоверно ниже в группе КАФС, чем в группе аГУС, и у всех пациентов уровень ее не превышал 50% (см. табл. 2), тогда как в группе аГУС 20% больных имели нормальную активность фактора. Полученные данные подтверждают роль дисрегуляции альтернативного пути комплемента в патогенезе острой тромботической микроангиопатии, ассоциированной с присутствием антифосфолипидных антител, и позволяют предположить, что КАФС может развиваться у тех больных с антифосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с теорией «двойного удара», объясняющей развитие как АФС, так и аГУС результатом взаимодействия предрасполагающего и триггерного факторов. Применительно к КАФС предрасполагающих факторов, по-видимому, может быть два — генетический дефект и антифосфолипидные антитела, хотя последние, безусловно, можно рассматривать и как триггерный фактор, вызывающий дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц.

Исследование CFI показало, что его концентрация в среднем была повышенной в группе аГУС и нормальной при КАФС (см. табл. 2). Однако анализ концентрации CFI у каждого пациента (см. табл. 5) позволил установить, что у 30% больных с КАФС и у 12,5% с аГУС концентрация CFI оказалась ниже референсных значений. По данным V. Fremieux-Vacchi и соавт. концентрация данного фактора снижена у половины из 10% больных аГУС с вариантами гена *CFI*, у которых были обнаружены гомозиготные мутации данного регуляторного протеина (мутации 1-го типа, ведущие к уменьшению количества синтезируемого фактора) [32]. Обнаруженная нами почти у 1/3 больных КАФС низкая концентрация CFI позволяет предположить наличие аналогичных мутаций и у этой группы пациентов. Таким образом, у отдельных больных КАФС дисрегуляция системы комплемента может быть

обусловлена генетическим дефектом CFI — основного белка, расщепляющего C3-конвертазу альтернативного пути комплемента. Однако для подтверждения этого предположения необходимо генетическое обследование больных КАФС.

У больных аГУС концентрация CFB в среднем оказалась в пределах нормальных значений, а в группе КАФС несколько их превосходила (см. табл. 2). Однако при анализе абсолютных значений отмечено, что у 2 больных аГУС уровень CFB был ниже нормы (см. табл. 6), что дает основание предполагать у них наличие мутации гена *CFB* 1-го типа. В группе КАФС низких значений концентрации CFB не отмечено (см. табл. 6).

Количественное содержание CFD в среднем было высоким у пациентов обеих групп и достоверно отличалось от группы здоровых.

Таким образом, по нашим данным, средние концентрации факторов, усиливающих активность альтернативного пути комплемента (CFB, CFD) и угнетающих таковую (CFH, CFI) у пациентов как с аГУС, так и с КАФС, повышены. С нашей точки зрения, повышение уровня факторов CFB и CFD, участвующих в формировании C3-конвертазы, у пациентов обеих групп свидетельствует об активации альтернативного пути комплемента, а возрастающие концентрации факторов H и I у больных с тромботическими микроангиопатиями можно рассматривать как компенсаторную реакцию регуляторных механизмов комплемента, направленную на подавление избыточной активации альтернативного пути комплемента. Мы полагаем, что повышенная концентрация регуляторных белков, по-видимому, являющаяся результатом избыточного синтеза печенью, способна обеспечить нормальную регуляцию альтернативного пути комплемента. Это предположение подтверждается нашими данными о наличии достоверной связи между повышением уровней CFI и CFD и у больных аГУС, и при КАФС (см. рис. 1). Значимость этих наблюдений подкреплена выявлением достоверных связей между повышением концентраций CFI и CFD и уровнем лактатдегидрогеназы, креатинина и тромбоцитов в группе КАФС (см. рис. 2). Указанные закономерности выявлены только в группе КАФС, вероятно, в связи с большей степенью выраженности тромботической микроангиопатии, вовлечением большего количества органов и, как следствие, более выраженной активацией системы комплемента.

Таким образом, результаты нашего исследования дают основания предполагать, что у больных КАФС комплемент не просто вовлечен в патологический процесс в рамках системного воспалительного ответа, как при сепсисе или ДВС-синдроме, а находится в состоянии избыточной активации, скорее всего, за счет генетического дефекта системы комплемента, аналогичного таковому у больных аГУС. Косвенно это подтверждается нашими данными о высокой активности C3 у 30% пациентов с КАФС, низкой активности CFH у части из них и о низких значениях концентрации CFI у 30% больных этой группы. Возможно, именно сочетание циркуляции антифосфолипидных антител и наличия ранее существующих изменений системы комплемента у данной небольшой когорты больных обуславливает развитие такой тяжелой полиорганной патологии, как катастрофический антифосфолипидный синдром. По-видимому, взаимодействие антифосфолипидных антител и системы комплемента может осуществляться несколькими путями. Во-первых, данные антитела могут напрямую активировать систему комплемента, что было продемонстрировано в эксперименте по развитию осложнений

беременности у мышей с антифосфолипидными антителами [9]. На экспериментальной модели АФС было показано, что для реализации патологического действия антифосфолипидных антител на плаценту необходимы C3, C4, C5 и C6 компоненты комплемента, поэтому у особей с дефицитом указанных факторов беременность протекала нормально. Как было установлено, антифосфолипидные антитела активируют систему комплемента локально в плаценте, образуемые при этом анафилотоксины и мембраноатакующий комплекс оказывают на нее повреждающее действие, что приводит к задержке роста или гибели плода. Активация системы комплемента у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом и циркулирующими антифосфолипидными антителами была также продемонстрирована в исследовании K. Vreen и соавт. даже в отсутствии тромботических событий [33]. Авторы статьи предположили, что у пациентов с антифосфолипидными антителами система комплемента активирована, однако для развития тромбозов необходимы дополнительные триггерные факторы [33]. С другой стороны, недавнее исследование K. Gopp и соавт. установило важную роль  $\beta$ 2-гликопротеина 1 ( $\beta$ 2-ГП1) в регуляции активированного комплемента [10]. Оказалось, что молекула  $\beta$ 2-ГП1, связываясь с отрицательно заряженной поверхностью клеток, например при апоптозе, приобретает способность присоединять C3 и C3b компоненты комплемента. Происходящие в результате этого конформационные изменения последних позволяют им связываться с CFH, что приводит к их последующему расщеплению при участии CFI. Антитела к  $\beta$ 2-ГП1 блокируют домен 1 молекулы  $\beta$ 2-ГП1 и таким образом нарушают регуляторную функцию этой молекулы.

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что у пациентов с АФС антифосфолипидные антитела, возможно, вызывают некоторую исходную активацию системы комплемента, которая усиливается при воздействии дополнительных триггерных факторов. В то время как существующие генетические дефекты белков-регуляторов не позволяют справиться с избыточной активацией, развивается комплементопосредованное повреждение эндотелия, дополнительное к имеющемуся вследствие прямого воздействия антифосфолипидных антител, результатом чего является составляющее основу КАФС генерализованное микроциркуляторное тромбообразование. Таким образом, полученные нами данные вполне согласуются с одной из гипотез патогенеза КАФС — гипотезой эндотелиального повреждения [13]. Однако нам представляется, что наши результаты не противоречат также другой гипотезе патогенеза КАФС — гипотезе «тромботического шторма» [11], в соответствии с которой избыточное образование тромбина в результате активации системы гемостаза, инициировавшей тромбообразование, генерирует все новые его количества, которые поддерживают этот процесс. Очевидно, что массивное, обусловленное двойным воздействием на эндотелиальные клетки (антифосфолипидные антитела и комплемент) и распространенное на большой площади микроциркуляторного русла эндотелиальное повреждение будет сопровождаться генерацией избыточного количества тромбина, которое способно длительно поддерживать активное внутрисосудистое свертывание крови. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют объединить обе этих гипотезы, поскольку активация комплемента вносит свой вклад и в процесс сосудистого повреждения, и в процесс тромбообразования.

### Заключение

Клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома и атипичного гемолитико-уремического синдрома сходны, однако выраженность микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и поражения почек у пациентов с аГУС больше, чем у больных КАФС, которые, напротив, характеризуются большей частотой и тяжестью экстраренальных поражений. У пациентов с КАФС, как и с аГУС, имеются признаки активации альтернативного пути комплемента. При КАФС соотношение концентрации и удельной активности СФН подчиняется тем же закономерностям, что и при аГУС, позволяя предполагать возможность генетического дефекта данного фактора. Таким образом, возможно, КАФС развивается у тех пациентов с анти-

фосфолипидными антителами, которые имеют генетический дефект в системе комплемента

### Источник финансирования

Работа проведена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, а также за счет личных средств членов авторского коллектива.

### Конфликт интересов

Н.Л. Козловская является экспертом компании «Алекссион Фарма». Другие соавторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
- Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):496–502. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.009.
- Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr*. 2014;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622–633. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J Autoimmun*. 2009;32(3–4):240–245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
- Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т.78. — №5 — С. 21–31. [Kozlovskaya NL, Shilov EM, Meteleva NA, et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Ter Arkh*. 2006;78(5):21–31. (In Russ).]
- Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;68(6):1030–1035. doi: 10.1136/ard.2008.090670.
- Salmon JE, Girardi G. *The role of complement in the antiphospholipid syndrome*. In: Tsokos GC, editor. *Complement in autoimmunity*. Karger Publishers; 2004. p. 133–148. doi: 10.1159/000075690.
- Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003;112(11):1644–1654. doi: 10.1172/jci200318817.
- Gropp K, Weber N, Reuter M, et al.  $\beta_2$ -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*. 2011;118(10):2774–2783. doi: 10.1182/blood-2011-02-339564.
- Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*. 1998;104(4):381–385. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00061-8.
- Blank M, Eisenstein M, Asherson RA, et al. *The infectious origin of the antiphospholipid syndrome*. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR, et al, editors. *Infection and autoimmunity*. Elsevier Science; 2004. p. 473–490. doi: 10.1016/b978-0-44451271-0.50037-5.
- Meroni P, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):237–240. doi: 10.1006/jaut.2000.0412.
- Asherson R, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530–534. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/nejmra902814.
- Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром // *Нефрология*. — 2012. — Т. 16. — №2 — С. 16–48. [Loirat Ch, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya*. 2012;16(2):16–48. (In Russ).]
- Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the “CAPS Registry”. *Lupus*. 2010;19(4):412–418. doi:10.1177/0961203309361353.
- Med.ub.es [Internet]. CAPS registry. Registry of the “European forum on antiphospholipid antibodies” for patients with the “catastrophic” antiphospholipid syndrome [cited 2016 Dec 12]. Available at: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>.
- Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (“MAPS”): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):164–167. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.009.
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(5):279–89. doi: 10.1038/nrneph.2014.38.
- Tsai H-M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187–197. doi: 10.1016/j.tmr.2014.08.004.
- Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome. *Immunobiology*. 2005;210(10):727–733. doi: 10.1016/j.imbio.2005.10.002.
- Larakeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency — are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1967–1970. doi: 10.1007/s00467-007-0540-0.
- Kavanagh D, Richards A, Frémeaux-Bacchi V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):591–596. doi: 10.2215/cjn.03270906.
- Bao L, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol*. 2007;27(1):69–80. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.09.009.

26. Козлов Л.В. Исследование функциональной активности компонентов и факторов системы комплемента человека // *Вопросы медицинской химии*. — 2002. — Т.48. — №6 — С. 624–631. [Kozlov LV. Issledovanie funktsional'noi aktivnosti komponentov i faktorov sistemy komplementa cheloveka. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 2002;48(6):624–631. (In Russ).]
27. Melis JP, Strumane K, Ruuls SR, et al. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):117–130. doi: 10.1016/j.molimm.2015.01.028.
28. Dragon-Durey MA, Fremaux-bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):787–795. doi: 10.1097/01.asn.0000115702.28859.a7.
29. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;115(2):379–387. doi: 10.1182/blood-2009-05-221549.
30. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
31. Hakobyan S, Harris CL, Tortajada A, et al. Measurement of factor H variants in plasma using variant-specific monoclonal antibodies: application to assessing risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1983–1990. doi: 10.1167/iovs.07-1523.
32. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–562. doi: 10.2215/cjn.04760512.
33. Breen KA, Seed P, Parmar K, et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107(3):423–429. doi: 10.1160/th11-08-0554.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Демьянова Ксения Андреевна**, аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** ksedem@gmail.com,  
**SPIN-код:** 5474-1091, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

**Козловская Наталья Львовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** nkozlovskaya@yandex.ru,  
**SPIN-код:** 1110-4764, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

**Боброва Лариса Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** mrlee2005@ya.ru,  
**SPIN-код:** 7435-1504, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

**Козлов Леонид Васильевич**, доктор биологических наук, до марта 2016 г. — профессор, руководитель группы Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
**Адрес:** 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

**Андина Светлана Семёновна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора  
**Адрес:** 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, **тел.:** +7 (495) 452-18-16, **e-mail:** andinasvetlana@rambler.ru,  
**SPIN-код:** 8479-9628, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

**Юрова Валерия Алексеевна**, аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** val84-05@mail.ru,  
**SPIN-код:** 3906-3609, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

**Кучиева Агунда Мэлсовна**, врач-нефролог отделения искусственная почка Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, **тел.:** +7 (499) 248-61-55, **e-mail:** agunda\_81@mail.ru,  
**SPIN-код:** 3292-8178, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8360-7734>

**Рощупкина Светлана Васильевна**, заведующая отделением нефрологии Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, **тел.:** +7 (499) 248-55-77, **e-mail:** roschupkina.sv@yandex.ru,  
**SPIN-код:** 4611-8464, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4695-1568>

**Шилов Евгений Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, **тел.:** +7 (499) 248-53-11, **e-mail:** emshilov@mma.ru,  
**SPIN-код:** 1538-9845, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2111-191X>

Д.С. Бобров, Л.Ю. Слиняков, Н.В. Ригин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

# Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы)

В данной статье изложены современные представления о перегрузочной (первичной, центральной) метатарзалгии на основании анализа литературы по данной проблеме. Метатарзалгия — термин, обозначающий боль в переднем отделе стопы. Это симптомокомплекс, которому соответствует целая группа состояний. Перегрузочная метатарзалгия возникает в результате структурно-функциональных изменений, приводящих к изменению нормального равномерного распределения давления на различные участки подошвенной поверхности стопы, чаще всего в области головок плюсневых костей. Анализ данных литературы показывает, что в настоящее время основными методами лечения метатарзалгии, связанной с перегрузкой 2–3-х плюсневых костей, являются различные типы остеотомий, среди которых наиболее популярна ортопедическая операция по Weil. Вероятность осложнений при этом составляет от 6 до 50%. Наиболее частое осложнение Weil-остеотомии («плавающие пальцы») — пальцы, не контактирующие с поверхностью опоры. При одновременном выполнении Weil-остеотомии и межфалангового артродеза с трансартикулярной фиксацией частота «плавающего пальца» возрастает до 50%. Сочетание Weil-остеотомии с восстановлением подошвенной связки плюснефалангового сустава (плантарной пластинки, lig. plantare), удлинением сухожилия длинного разгибателя пальцев и иссечением костного клина дает меньший процент подобных осложнений — около 15%. Использование комбинированных методик остеотомии с учетом структурно-функциональных патологических изменений переднего отдела стопы и восстановления связочного аппарата — наиболее перспективное направление развития техники хирургического лечения перегрузочной метатарзалгии.

**Ключевые слова:** перегрузочная метатарзалгия, биомеханические изменения, передний отдел стопы, хирургическая тактика.

(Для цитирования: Бобров Д.С., Слиняков Л.Ю., Ригин Н.В. Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы). Вестник РАМН. 2017;72(1):53–58. doi: 10.15690/vramn756)

53

## Актуальность

Перегрузочная метатарзалгия — комплекс структурно-функциональных изменений в области плюсны, приводящих к изменению нормального равномерного распределения давления на различные участки подошвенной поверхности стопы, клинически проявляющихся болевым синдромом и деформацией вза-

иморасположения костей плюсны и фаланг пальцев. Метатарзалгия не является редким состоянием. Несмотря на кажущуюся простоту постановки диагноза, истинная причина боли в переднем отделе стопы часто остается нераспознанной, и многие пациенты лечатся либо консервативно, либо проходят лечение по поводу других заболеваний, поражающих передний отдел стопы.

D.S. Bobrov, L.J. Slinjakov, N.V. Rigin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## The Primary Metatarsalgia: Pathogenesis, Biomechanics and Surgical Treatment

This paper presents a comprehensive review on the current concept of the diagnosis and treatment of central metatarsalgia on the basis of medical literature analyses. Metatarsalgia is the term for pain in the forefoot. This is a set of symptoms corresponding to a wide range of diseases. Central metatarsalgia is a kind of metatarsalgia which arises from structural-functional changes that lead to excessive pressure in the area of metatarsal heads. The data analysis demonstrated that presently various types of osteotomies of metatarsal bones are the main surgical treatment options with the chance of complication ranging from 6 to 50%. Weil-osteotomy is known to be the most popular type of osteotomy for treatment of central metatarsalgia. The most common complication of Weil-osteotomy is floating toe, the one that doesn't contact with the supporting surface. In case Weil-osteotomy and intraphalangeal arthrodesis with trans articular fixation are both performed, the complication of floating toe increases up to 50%. When Weil osteotomy, plantar plate repair, extensor digitorum longum tendon lengthening and triple Weil-osteotomy are performed simultaneously, the complication rate is 15% approximately which is much lower. Using combined osteotomy techniques as well as taking into account structural-functional pathologic changes of the forefoot and ligaments repair of metatarsalphalangeal joint will ensure the most successful development of surgical treatment techniques for central metatarsalgia.

**Key words:** primary metatarsalgia, biomechanical changes, forefoot, surgical tactics.

(For citation: Bobrov DS, Slinjakov LJ, Rigin NV. The Primary Metatarsalgia: Pathogenesis, Biomechanics and Surgical Treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(1):53–58. doi: 10.15690/vramn756)

**Перегрузочная, или первичная, метатарзалгия**

**Патогенез и клинические проявления**

Существует множество работ, посвященных хирургическому лечению первичной, или перегрузочной, метатарзалгии. По мнению ряда авторов [1–6], ведущую роль в ее развитии играет повреждение главной стабилизирующей структуры — подошвенной связки плюснефалангового сустава. Развитию метатарзалгии способствуют различные причины. По данным М. Bardelli [7], метатарзалгия, обусловленная биомеханическими причинами, составляет до 84,4% (из них 70,8% приходится на структурные изменения стопы, 13,6% — на функциональные). По другим сведениям, метатарзалгия, обусловленная биомеханическими причинами, составляет до 94,5% [3]. У всех пациентов с метатарзалгией и сопутствующей молоткообразной деформацией пальцев интраоперационно обнаружено повреждение подошвенной связки плюснефалангового сустава [3].

Термин «метатарзалгия» является описательным и включает в себя множество клинических состояний различной этиологии. Перегрузочная метатарзалгия, в отличие от других причин боли в области плюсны, характеризуется болевым синдромом, вызванным неравномерным распределением нагрузки на область головок плюсневых костей за счет уплощения поперечного свода и повреждения таких структур, как подошвенная связка плюснефалангового сустава и коллатеральные связки. Острая травма может привести к повреждению стабилизирующих структур плюснефалангового сустава с последующим подвывихом в нем и дальнейшей перегрузкой соответствующей головки плюсневой кости. У большинства пациентов обнаруживается преимущественно дегенеративный характер изменений в плюснефаланговых суставах [8], в то время как посттравматические изменения имеются у незначительного числа пациентов.

К перегрузочной метатарзалгии приводит неравномерное распределение нагрузки на плюснефаланговые суставы вследствие функциональных или структурных изменений. Не всегда можно четко разделить эти два фактора, так как в хронической стадии функциональные изменения являются причиной структурных деформаций [7].

По данным G. Andrew Murphy [9], в основе патогенеза метатарзалгии лежат дегенеративные изменения, возникающие вследствие хронического синовита, обусловленного длительной перегрузкой в таких структурах, как капсула, боковые коллатеральные связки и подошвенная связка плюснефалангового сустава.

При перегрузке головок плюсневых костей их разгрузка осуществляется преимущественно за счет активного вовлечения в работу пальцев. Чрезмерная нагрузка на пальцы стопы приводит к временной разгрузке области плюснефаланговых суставов. Но в то же время нагрузка является деформирующей силой для капсульно-связочного аппарата данных суставов и, более того, основным предрасполагающим фактором к дальнейшей деформации пальцев [10].

К перегрузке головки, помимо механических факторов, предрасполагают такие анатомические особенности, как длинная относительно первой 2-я плюсневая кость, расположение ее головки ниже соседних головок и предшествующие переломы плюсневых костей.

Самая мощная разгибающая сила, действующая на сустав, обусловлена действием сухожилия мышцы длинного разгибателя пальцев. Сухожилие длинного разгибателя пальцев способно к разгибанию в межфаланговом

суставе, только когда плюснефаланговый сустав находится в сгибании или нейтральной позиции. Если палец удерживается в позиции разгибания, например, в обуви на высоком каблуке, длинный разгибатель пальцев становится деформирующей силой для плюснефалангового сустава. Сгибание плюснефалангового сустава — это функция межкостных и червеобразных мышц [8]. Длинный и короткий сгибатель пальцев сгибают межфаланговый сустав и не способны к сгибанию в плюснефаланговом суставе [8]. Второй палец уникален тем, что у него есть две тыльные межкостные мышцы и нет подошвенных [9]. В норме ось сокращения этих мышц проходит по подошвенной поверхности к центру ротации плюснефалангового сустава. Когда плюснефаланговый сустав испытывает постоянное давление от разгибания, то ось движения смещается к тылу от центра ротации, и сухожилия этих мышц оказывают деформирующие воздействие, приводящие к тыльному подвывиху [11]. При длительном разгибании в плюснефаланговом суставе проксимальной фаланги не существует мышц-антагонистов, способных предотвратить дальнейшее избыточное разгибание и прогрессирование подвывиха.

Подошвенная связка плюснефалангового сустава, коллатеральные связки, межкостные и червеобразные мышцы противодействуют этим силам и удерживают проксимальную фалангу в нейтральной позиции [8]. Повреждение данных стабилизирующих структур приводит к подвывиху проксимальной фаланги в тыльном направлении относительно плюсневой кости.

Подошвенная связка плюснефалангового сустава выполняет две основные функции: препятствует избыточному разгибанию проксимальной фаланги в плюснефаланговом суставе и защищает подлежащий сустав от нагрузки весом с конца средней фазы цикла ходьбы и до толчка пальцами [1–6].

Подошвенная связка плюснефалангового сустава — это фиброзно-хрящевая структура толщиной от 2 до 5 мм (центральный отдел тоньше, чем медиальный и латеральный края) и длиной от 16 до 23 мм [5] (рис. 1). Она испытывает постоянные сжимающие нагрузки и действует в качестве вспомогательной суставной поверхности для головки плюсневой кости. Ее структура и функция схожи с таковыми у менисков в коленном суставе.

В месте прикрепления к проксимальной фаланге связка более тонкая (до 2 мм), чем у своего основания или



**Рис. 1.** Анатомический макропрепарат плюснефалангового сустава  
*Примечание.* Стрелкой обозначена неповрежденная подошвенная связка плюснефалангового сустава в месте прикрепления к основанию проксимальной фаланги 2-го пальца.

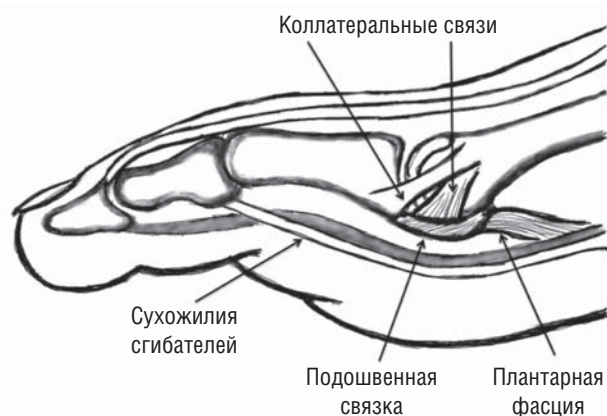


Рис. 2. Взаиморасположение структур, стабилизирующих плюснефаланговый сустав при нагрузке

в середине (до 5 мм). Крепление ее к проксимальной фаланге менее сильное, чем к плюсневой кости, в связи с чем имеется тенденция к ее отрыву именно от дистальной точки фиксации [11]. Имеется также две пары коллатеральных связок: первая прикрепляется к проксимальной фаланге и натягивается при сгибании, а вторая вплетается в подошвенную связку плюснефалангового сустава (рис. 2) и функционирует лишь при ее целостности.

На основании изложенного можно заключить, что главной структурой, стабилизирующей плюснефаланговый сустав, является подошвенная связка плюснефалангового сустава, и ее повреждение лежит в основе патогенеза перегрузочной метатарзалгии. Восстановление этой важной структуры плюснефалангового сустава позволяет не только корректировать тыльное отклонение пальца в плюснефаланговом суставе, но и обеспечивает опороспособность пальца в фазе переката при ходьбе и тем самым разгружает головку плюсневой кости.

**Диагностика**

Рентгенография — один из широко используемых методов диагностики деформаций переднего отдела стопы. Для правильной интерпретации результатов и планирования хирургического лечения необходимо выполнять рентгенографию в двух проекциях под нагрузкой весом в положении пациента стоя.

При клиническом осмотре пациента основным проявлением метатарзалгии является боль под головками 2-й,

3-й и реже 4-й плюсневых костей во время пальпации. Пальпация головок плюсневых костей может вызвать дискомфорт или боль, однако позволяет выявить смещение подкожно-жировой клетчатки («жировой подушки»).

Для оценки стабильности пальца в плюснефаланговом суставе наиболее простым в применении является тест «выдвижного ящика», предложенный Лахманом [9]. При проведении исследования стопа удерживается в области плюсневой кости одной рукой, а другой осуществляется смещение пальца в соответствующем плюснефаланговом суставе в тыльном направлении. Данный тест позволяет оценить повреждение подошвенной связки плюснефалангового сустава и степень деформации в суставе (табл. 1). Существует прямая зависимость между повреждением связочного аппарата и нестабильностью в плюснефаланговом суставе. Чем больше смещение при выполнении теста «выдвижного ящика», тем выше степень деформации в плюснефаланговом суставе.

**Лечение**

**Способы хирургического лечения перегрузочной метатарзалгии**

Среди методов хирургического лечения перегрузочной метатарзалгии наиболее часто применяется предложенный на конференции по технике выполнения остеотомий плюсневых костей в 1994 г. в Бордо (Франция) доктором L.S. Weil и широко известный в настоящее время как Weil-остеотомия [13].

Операция выполняется параллельно плоскости опоры плюсневых головок, что позволяет произвести укорочение и смещение дистального фрагмента плюсневой кости в проксимальном направлении и тем самым снять нагрузку с головки. К осложнениям Weil-остеотомии относятся «плавающий палец» (от 28 до 50% [14]), ригидность сустава, переходная метатарзалгия (до 7% [15]) и рецидив болевого синдрома (до 12,5% [15]). Плавающий палец — это не только отсутствие контакта пальца с поверхностью, но и неспособность оказывать опору на эту поверхность. Количественное и процентное соотношение указанных осложнений, согласно сведениям разных авторов, приведено в табл. 2.

Отсутствие опороспособности пальцев в фазе переката при ходьбе способствует перегрузке соседних плюснефаланговых суставов. Молоткообразная деформация часто сопутствует метатарзалгии, и при ее коррекции с помощью артродеза и трансартикулярной фиксации

Таблица 1. Адаптированная классификация нестабильности второго плюснефалангового сустава по С. Nery [12]

Степень деформации	Конгруэнтность	Клинические проявления
1	Нет нарушения конгруэнтности	Отек сустава. Снижение опороспособности пальца. Отрицательный тест «выдвижного ящика»
2	Незначительный подъем пальца и медиальное отклонение	Боль в суставе. Отек сустава. Снижение опороспособности пальца. Тест «выдвижного ящика»: смещение менее чем на 50%
3	Подъем пальца, медиальное или тыльно-медиальное отклонение	Боль в суставе. Уменьшение отека сустава. Опороспособность пальца отсутствует. Тест «выдвижного ящика»: смещение более чем на 50%
4	Пальцы внахлест, эластичная молоткообразная деформация	Боль в суставе и в пальце. Незначительный отек сустава. Опороспособность пальца отсутствует. Тест «выдвижного ящика»: подвывих в суставе
5	Тыльный или тыльно-медиальный вывих. Перекрестные пальцы, фиксированная молоткообразная деформация	Боль в суставе и пальце. Отек сустава незначительный или отсутствует. Опороспособность пальца отсутствует. Вывих в суставе



Таблица 2. Осложнения Weil-остеотомии (по данным разных авторов)

Осложнение	Ссылка на источник литературы												Всего
	[16]	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]	[14]	[26]	
Количество пациентов	15	31	32	53	39	17	62	29	12	26	26	21	363
Средний возраст	60	60	58	-	57	-	58	56,4	57	57	62	58	58,34
Количество стоп	15	-	37	56	44	20	70	33	14	32	31	-	352
№ Weil-остеотомий	25	60	59	110	47	41	178	33	28	55	70	71	777
Срок наблюдения, мес	22	30	30	12,5	9,1	8,6	36	42,4	9	43	18,3	13	22,8
Среднее укорочение, мм	-	-	5,9	-	4,9	5,3	4,3	4,5	5,6	5,4	6,2	-	5,2
Плавающий палец, кол-во (%)	-	27 (46)	-	-	-	8 (20)	-	12 (36)	6 (20)	24 (44)	20 (29)	2 (6)	178 (50)
Переходная метатарзалгия, кол-во (%)	-	-	7 (11)	2 (1,8)	1 (2)	2 (5)	-	4 (12,1)	2 (7)	8 (14,5)	3 (4)	1 (3)	30 (3,9)
Нарушение консолидации, кол-во (%)	-	-	-	-	1 (2)	-	10 (5,6)	-	1 (3,6)	-	-	-	12 (1,5)
Рецидив, кол-во (%)	4 (27)	11 (19,4)	5 (8,5)	-	1 (2)	2 (5)	46 (26)	7 (21)	-	2 (3)	-	-	78 (10)

56 возрастает частота такого осложнения, как «плавающие пальцы» (50 против 15% без артродеза) [14]. При совмещении Weil-остеотомии с восстановлением подошвенной связки плюснефалангового сустава, удлинением сухожилия длинного разгибателя пальцев и иссечением тыльного костного клина («тройной» Weil-остеотомии) процент данных осложнений снижается до 6–10% [13, 14].

Недостаточная подвижность сустава обусловлена возникновением рубцовых изменений после чрезмерного релиза мягких тканей плюснефалангового сустава. Переходная метатарзалгия чаще всего развивается вследствие неправильного перераспределения нагрузки на головки соседних с остеотомированной костью лучей. Основные причины переходной метатарзалгии — чрезмерное укорочение плюсневой кости, недостаточный предоперационный анализ длины и взаиморасположения головок плюсневых костей во фронтальной и горизонтальной плоскостях. Снимая нагрузку с головки при помощи Weil-остеотомии, не удается достичь коррекции тыльного подвывиха в плюснефаланговом суставе. Несмотря на имеющиеся осложнения, до 85% пациентов оценивают результаты своего лечения как «хорошие» и «очень хорошие» [21].

BRT-остеотомия (название происходит от первых букв фамилий авторов, L.S. Varouk, P. Rippstein и E. Toullec) осуществляется на уровне проксимального метафиза плюсневой кости. Плоскость остеотомии аналогична Weil-остеотомии. После удаления костного клина дистальный фрагмент смещается по оси в тыльную сторону. Данная остеотомия показана при значительном смещении головок в горизонтальной плоскости в подошвенную сторону, а также при отсутствии деформаций в плюснефаланговом суставе [27].

При изолированной метатарзалгии под головками второй и третьей плюсневых костей может применяться дистальная малоинвазивная метатарзальная остеотомия (Distal metatarsal metatarsal osteotomy, ДММО). В 70% случаев отмечены хорошие и очень хорошие результаты [28]. Осложнением являются длительно сохраняющийся отек и замедленная консолидация (до 3,3% случаев) [29], в то время как несращение наблюдается крайне редко (3%) [29].

Транспозиция сухожилий (Flexor-to-extensor transfer) применяется преимущественно в лечении нестабильности плюснефалангового сустава второго пальца. Техника транспозиции предполагает отсечение сухожилия длинного сгибателя пальцев от места прикрепления, рассечение вдоль, проведение расщепленного сухожилия по боковым сторонам проксимальной фаланги с дальнейшей фиксацией на тыльной поверхности ее основания.

Среди осложнений можно выделить сохраняющуюся разгибательную контрактуру в плюснефаланговом суставе (до 37%), разгибательную контрактуру дистального межфалангового сустава, подвывих с устойчивым медиальным отклонением в плюснефаланговом суставе, ограничение сгибательных движений, переходную метатарзалгию [27]. Для предупреждения указанных осложнений было предложено проводить транспозицию сухожилия короткого сгибателя пальцев при сохранении длинного.

#### Способы восстановления подошвенной связки плюснефалангового сустава

Большинство методов восстановления подошвенной связки плюснефалангового сустава проводятся с рассечением связочного коллатерального аппарата, что нарушает биомеханику движений и усиливает их нестабильность [30]. Нередко даже при коррекции деформации оси первой плюсневой кости сохраняются и прогрессируют симптомы метатарзалгии [31].

Существуют способы хирургического лечения, направленные на восстановление структур, играющих ключевую патогенетическую роль в развитии перегрузочной метатарзалгии, среди которых можно отметить прямое восстановление подошвенной связки плюснефалангового сустава через тыльный и подошвенный доступ.

В настоящее время разработаны специальные наборы инструментов (механические шовные проводники, полые иглы-проводники, нити и дистракторы для плюснефаланговых суставов) для хирургического восстановления подошвенной связки плюснефалангового сустава. К положительным сторонам данных инструментов можно отнести возможность прошивания связки в ее средних отделах, что при ее незначительных дегенеративных из-

менениях позволяет произвести коррекцию подвывиха в плюснефаланговом суставе.

К недостаткам техник восстановления подошвенной связки плюснефалангового сустава следует отнести необходимость предварительного рассечения коллатеральных связок и расширение суставной щели с помощью дистрактора для свободного манипулирования губками инструмента в ране, что приводит к дополнительной травматизации и рубцовым изменениям впоследствии. Использование дистрактора в отдельных случаях мешает свободному манипулированию в области раны. В ряде случаев наблюдаются рецидивы деформации за счет прорезывания нитей.

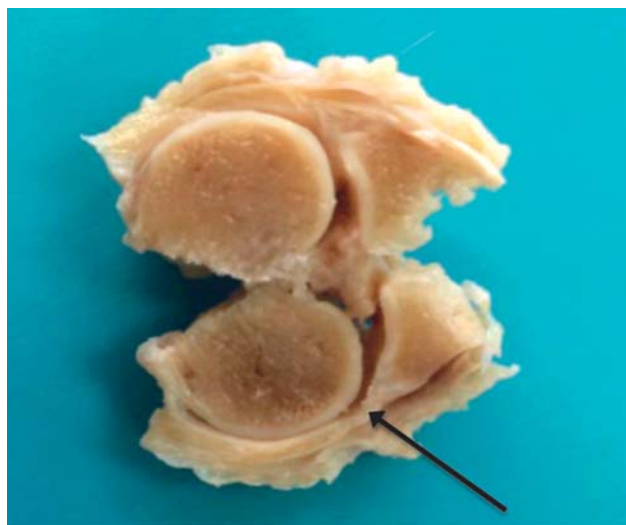
В некоторых случаях при использовании механических шовных проводников возникает риск прорезывания нитей и рецидива молоткообразной деформации пальца, так как при патологии наблюдается истончение дистальных отделов связки (рис. 3). Данное осложнение связано с тем, что губки инструмента захватывают преимущественно дистальный истонченный отдел связки [5]. Прошивание подошвенной связки плюснефалангового сустава в этом отделе непременно приводит к прорезыванию нитей при нагрузке.

### Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что методы, направленные на патогенетическое лечение метатарзалгии, в том числе и на восстановление подошвенной связки плюснефалангового сустава, должны по возможности проводиться без рассечения коллатеральных связок.

Понимание механизма развития метатарзалгии привело к внедрению в клиническую практику новых методов и средств восстановления подошвенной связки плюснефалангового сустава и коллатеральных связок. Тем не менее большинство методик включает в себя рассечение связочного коллатерального аппарата для улучшения визуализации в условиях ограниченного операционного поля.

Подводя итог вышесказанному, можно сказать, что наряду с коррекцией взаиморасположения костных



**Рис. 3.** Анатомический макропрепарат плюснефалангового сустава  
*Примечание.* Стрелкой обозначено повреждение подошвенной связки плюснефалангового сустава в месте прикрепления к основанию проксимальной фаланги 2-го пальца.

структур необходимо активно применять предложенные способы и разрабатывать новые, позволяющие проводить оперативные вмешательства по коррекции мягкотканых структур плюснефалангового сустава без дополнительной интраоперационной травматизации.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена без финансовой поддержки.

### Конфликт интересов

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Coughlin MJ, Schutt SA, Hirose CB, et al. Metatarsophalangeal joint pathology in crossover second toe deformity: a cadaveric study. *Foot Ankle Int.* 2012;33(2):133–140. doi: 10.1016/j.fuspru.2012.05.002.
- Deland JT, Lee KT, Sobel M, et al. Anatomy of the plantar plate and its attachments in the lesser metatarsal phalangeal joint. *Foot Ankle Int.* 1995;16(8):480–486. doi: 10.1177/107110079501600804.
- Gregg J, Marks P, Silberstein M, et al. Histologic anatomy of the lesser metatarsophalangeal joint plantar plate. *Surg Radiol Anat.* 2007;29(2):141–147. doi: 10.1007/s00276-007-0188-2.
- Jackson JB, Saltzman CL, Nickisch F. Plantar plate pathology and repair. *Techniques in Foot & Ankle Surgery.* 2014;13(3):121–127. doi: 10.1097/btf.0000000000000041.
- Johnston RB, Smith J, Daniels T. The plantar plate of the lesser toes: an anatomical study in human cadavers. *Foot Ankle Int.* 1994;15(5):276–282. doi: 10.1177/107110079401500508.
- Suero EM, Meyers KN, Bohne WH. Stability of the metatarsophalangeal joint of the lesser toes: a cadaveric study. *J Orthop Res.* 2012;30(12):1995–1998. doi: 10.1002/jor.22173.
- Bardelli M, Turelli L, Scocciati G. Definition and classification of metatarsalgia. *Foot Ankle Surg.* 2003;9(2):79–85. doi: 10.1016/s1268-7731(02)00002-4.
- Doty JF, Coughlin MJ. Metatarsophalangeal joint instability of the lesser toes and plantar plate deficiency. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(4):235–245. doi:10.5435/jaaos-22-04-235.
- Murphy GA. *Lesser toe abnormalities. Metatarsophalangeal joint instability.* In: Canale ST, Beaty J. *Campbell's operative orthopaedics.* 12th ed. USA: Mosby; 2012. p. 3979–3981. doi:10.1016/b978-0-323-07243-4.00083-9.
- Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. *Хирургия стопы.* Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина; 2002. — 328 с. [Cherkes-Zade DI, Kamenev YuF. *Khirurgiya stopy.* 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2002. 328 p. (In Russ).]
- Stanley JC, Stephens MM. *Metatarsalgia.* Diagnosis. In: Bentley G, editor. *European surgical orthopaedics and traumatology.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 3524–3525. doi: 10.1007/978-3-642-34746-7\_241.
- Nery C, Coughlin MJ, Baumfeld D, Mann TS. Lesser metatarsophalangeal joint instability: prospective evaluation and repair of plantar plate and capsular insufficiency. *Foot Ankle Int.* 2012;33(4):301–311. doi: 10.3113/fai.2012.0301..
- DeCarbo WT, Dial DK. The Weil osteotomy: a refresher. *Techniques in Foot & Ankle Surgery.* 2014;13(4):191–198. doi: 10.1097/btf.0000000000000061.

14. Miguez A, Slullitel G, Bilbao F, et al. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Int.* 2004;25(9):609–613. doi: 10.1177/107110070402500902.
15. Highlander P, VonHerbulis E, Gonzalez A, et al. Complications of the Weil osteotomy. *Foot Ankle Spec.* 2011;4(3):165–170. doi: 10.1177/1938640011402822.
16. Trnka HJ, Mühlbauer M, Zettl R, et al. Comparison of the results of the Weil and Helal osteotomies for the treatment of metatarsalgia secondary to dislocation of the lesser metatarsophalangeal joints. *Foot Ankle Int.* 1999;20(2):72–79. doi: 10.1177/107110079902000202.
17. Trnka HJ, Gebhard C, Mühlbauer M, et al. The Weil osteotomy for treatment of dislocated lesser metatarsophalangeal joints: good outcome in 21 patients with 42 osteotomies. *Acta Orthop Scand.* 2002;73(2):190–194. doi: 10.1080/000164702753671795.
18. Vandeputte G, Dereymaeker G, Steenwerckx A, Peeraer L. The Weil osteotomy of the lesser metatarsals: a clinical and pedobarographic follow-up study. *Foot Ankle Int.* 2000;21(5):370–374. doi: 10.1177/107110070002100502.
19. Rochwerger A, Launay F, Piclet B, et al. [Static instability and dislocation of the 2nd metatarsophalangeal joint. Comparative analysis of 2 different therapeutic modalities. (In French).] *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1998;84(5):433–439.
20. Davies MS, Saxby TS. Metatarsal neck osteotomy with rigid internal fixation for the treatment of lesser toe metatarsophalangeal joint pathology. *Foot Ankle Int.* 1999;20(10):630–635. doi: 10.1177/107110079902001003.
21. O’Kane C, Kilmartin TE. The surgical management of central metatarsalgia. *Foot Ankle Int.* 2002;23(5):415–419. doi: 10.1177/107110070202300508.
22. Jarde O, Hussenet D, Vimont E, et al. [Weil’s cervicocapital osteotomy for median metatarsalgia. Report of 70 cases. (In French).] *Acta Orthop Belg.* 2001;67(2):139–148.
23. Gibbard KW, Kilmartin TE. The Weil osteotomy for the treatment of painful plantar keratosis. *Foot (Edinb).* 2003;13(4):199–203. doi: 10.1016/s0958-2592(03)00061-0.
24. Podskubka A, Stědrý V, Kafuněk M. [Distal shortening osteotomy of the metatarsals using the Weil technique: surgical treatment of metatarsalgia and dislocation of the metatarsophalangeal joint. (In Czech).] *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2002;69(2):79–84.
25. García-Rey E, Cano J, Guerra P, Sanz-Hospital FJ. The Weil osteotomy for median metatarsalgia. A short-term study. *Foot Ankle Surg.* 2004;10(4):177–180. doi: 10.1016/j.fas.2004.07.002.
26. Gregg J, Silberstein M, Clark C, Schneider T. Plantar plate repair and Weil osteotomy for metatarsophalangeal joint instability. *Foot Ankle Surg.* 2007;13(3):116–121. doi: 10.1016/j.fas.2007.01.001.
27. Espinosa N, Maceira E, Myerson MS. Current concept review: metatarsalgia. *Foot Ankle Int.* 2008;29(8):871–879. doi: 10.3113/fai.2008.0000x.
28. DePrado M. *Minimally invasive foot surgery: a paradigm shift.* In: Maffulli N, Easley M, editors. *Minimally invasive surgery of the foot and ankle.* London: Springer London; 2010. p. 3–11. doi: 10.1007/978-1-84996-417-3\_1.
29. Haque S, Kakwani R, Chadwick C, et al. Outcome of minimally invasive distal metatarsal metaphyseal osteotomy (DMMO) for lesser toe metatarsalgia. *Foot Ankle Int.* 2016;37(1):58–63. doi: 10.1016/j.fuspru.2016.04.002.
30. Barg A, Courville XF, Nickisch F, et al. Role of collateral ligaments in metatarsophalangeal stability: a cadaver study. *Foot Ankle Int.* 2012;33(10):877–882. doi: 10.3113/fai.2012.0877.
31. Бобров Д.С., Слияков Л.Ю., Якимов Л.А., и др. Диафизарная корригирующая остеотомия scarf в лечении деформаций стоп // *Кафедра травматологии и ортопедии.* — 2012. — №1 — С. 16–19. [Bobrov DS, Sliyakov LYu, Yakimov LA, et al. Diafizarnaya korrigiruyushchaya osteotomiya scarf v lechenii deformatsii stop. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2012;(1):16–19. (In Russ).]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бобров Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** dsbmed@mail.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1190-7498>; **SPIN-код:** 2712-8348

**Слияков Леонид Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** slinyakovleonid@mail.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1088-5522>; **SPIN-код:** 7483-3524

**Ригин Николай Владимирович**, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** nikolarigin@mail.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4034-2171>; **SPIN-код:** 6333-1460

# Перспективы использования лигандов каннабиноидных рецепторов для лечения метаболического синдрома и атеросклероза: анализ экспериментальных и клинических данных

*Антагонист центральных каннабиноидных CB1-рецепторов римонабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В качестве побочных эффектов римонабанта следует указать развитие депрессии, беспокойства, тошноты и головокружения, что происходит, по-видимому, за счет блокады центральных CB1-рецепторов. Установлено, что у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических CB1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты периферических CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект. Однако для решения вопроса о целесообразности клинических испытаний агонистов CB2-рецепторов у пациентов с атеросклерозом необходим сравнительный анализ антиатерогенных свойств каннабиноидов. Кроме того, необходимы эксперименты по совместному применению каннабиноидов и известных антиатерогенных препаратов, например статинов.*

**Ключевые слова:** каннабиноиды, ожирение, метаболический синдром, атеросклероз.

**(Для цитирования:** Маслов Л.Н., Карпов Р.С. Перспективы использования лигандов каннабиноидных рецепторов для лечения метаболического синдрома и атеросклероза: анализ экспериментальных и клинических данных. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):59–65. doi: 10.15690/vramn779)

## Введение

Метаболический синдром является распространенным патологическим состоянием [1–4]. Метаболический синдром приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Медицинская значимость метаболического синдрома определяется тем, что он

является предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. Именно поэтому ведется поиск препаратов, влияющих на ожирение и метаболический синдром [8]. В частности, разрабатываются лекарственные препараты на основе гормонов жировой ткани адипокинов и лигандов каннабиноидных (от англ. cannabinoid, CB) рецепторов [8].

L.N. Maslov, R.S. Karpov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,  
Tomsk, Russian Federation

## Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data

*An antagonist of central cannabinoid CB1 receptors rimonabant causes weight loss in patients with obesity and metabolic syndrome, improves blood lipid parameters, increases the adiponectin level, decreases the rate of glucose and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus type-2. However, rimonabant adverse effects include depression, anxiety, nausea, and dizziness which are apparently due to the blockade of central CB1 receptors. In mice with a high-calorie diet, we defined that the blockade of peripheral CB1 receptors prevents obesity, steatosis of the liver, improves lipid and carbohydrate metabolism. Experimental studies suggest that peripheral CB2 receptor agonists have antiatherogenic effect. To validate the expediency of clinical research of CB2 receptor agonists in patients with atherosclerosis the comparative analysis of antiatherogenic properties of cannabinoids should be performed. In addition, experiments are needed on the combination use of cannabinoids with well-known antiatherogenic agents, such as statins.*

**Key words:** cannabinoids, obesity, metabolic syndrome, atherosclerosis.

**(For citation:** Maslov LN, Karpov RS. Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):59–65. doi: 10.15690/vramn779)

Почему такое внимание уделяется лигандам каннабионидных рецепторов? Это связано с функцией эндогенной каннабионидной системы. Известно, что активация каннабионидных рецепторов в гипоталамусе ведет к стимуляции аппетита и увеличению массы тела [9]. Активация каннабионидных рецепторов в жировой ткани способствует усилению липогенеза и снижению секреции адипонектина, как следствие, — инсулинорезистентность, дислипидемия, увеличение массы висцерального жира [9]. В скелетных мышцах их стимуляция вызывает уменьшение аккумуляции глюкозы и потребления кислорода, как результат, — инсулинорезистентность [9]. Активация СВ-рецепторов гепатоцитов способствует усилению липогенеза и снижению аккумуляции глюкозы с последующим развитием дислипидемии и инсулинорезистентности [9]. Показано, что фармакологическое ингибирование деградации эндогенных каннабионидов обуславливает инсулинорезистентность и аккумуляцию триглицеридов в печени мышей [10]. Установлено, что многолетнее курение марихуаны способствует развитию метаболического синдрома [11]. Представленные данные свидетельствуют о том, что СВ-рецепторы могут быть потенциальной мишенью для создания лекарственных препаратов, влияющих на течение метаболического синдрома. Известно, что каннабионидные рецепторы представлены тремя субтипами — СВ1, СВ2, GPR55 [12]. В данном обзоре речь пойдет о лигандах каннабионидных рецепторов первого и второго подтипов. Важно отметить, что рецепторы первого подтипа экспрессируются клетками головного мозга [13], липоцитами висцерального жира [14] и гепатоцитами [15]. СВ2-рецепторы представлены преимущественно на периферии в иммунocyтах [16] и гладкомышечных клетках сосудов [17].

### Влияние лигандов каннабионидных рецепторов на ожирение и метаболический синдром

В 2003 г. С. Ravinet Trillou и соавт. [18] из компании Sanofi-Synthelabo, выполняя исследования на мышцах линии C57BL/6J, находившихся 4 месяца на диете, вызывающей ожирение, обнаружили, что курсовое пероральное введение мышам антагониста СВ1-рецепторов SR141716 препятствовало увеличению массы тела и ожирению мышей. Более того, названный СВ1-лиганд корректировал инсулинорезистентность (снижал уровень инсулина в крови), снижал уровень лептина и свободных жирных кислот в плазме крови, но не влиял на концентрацию холестерина и триглицеридов в крови [18]. Эксперименты на нокаутированных мышцах с нарушенной экспрессией СВ1-рецептора показали, что делеция гена СВ1-рецептора вызывает исчезновение всех тех изменений, которые индуцирует препарат SR141716 [18]. В том же году представители компании Pfizer, используя другой селективный антагонист СВ1-рецепторов — AM-251, установили [19], что хроническая блокада названных рецепторов снижает потребление корма и препятствует увеличению массы тела у мышей, находящихся на высококалорийной диете. Одновременно наблюдалось уменьшение массы подкожного и висцерального жира. Эксперименты на крысах линии Zucker с метаболическим синдромом оказались еще более показательными [20]. У этих животных развивается стеатоз печени и дислипидемия. Ежедневное пероральное введение животным SR141716 (30 мг/кг) в течение 2 мес ведет к уменьшению проявлений стеатоза: уменьшалась масса печени, снижался в плазме крови уровень маркеров некроза гепато-

цитов (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза) [20]. В печени и плазме крови крыс, получавших римоабант (SR141716), снижался уровень провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). Одновременно в плазме крови повышалась концентрация противовоспалительного и антиатерогенного гормона жировой ткани адипонектина [20]. Под действием римоабанта в плазме крови крыс линии Zucker снижался уровень триглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина. Кроме того, увеличивалось соотношение липопротеины высокой плотности / липопротеины низкой плотности (ЛВП/ЛНП). Сходные данные были получены I. Megroun и соавт. [21] в экспериментах с другим СВ1-антагонистом — AM 251. Представленные данные свидетельствуют, что блокада СВ1-рецепторов препятствует ожирению, уменьшает проявления стеатоза и дислипидемии. Установлено, что мишенью для антагонистов СВ1-рецепторов является не только подкожный, висцеральный жир, но и бурый жир [22]. Блокада СВ1-рецепторов римоабантом в клетках бурого жира приводила к усилению утилизации адипоцитами триглицеридов, усилению их окисления за счет усиления синтеза разобщающего белка UCP-1 [22]. Сравнительно недавно бурый жир был обнаружен у взрослых людей [23], поэтому он является мишенью для лигандов СВ1-рецепторов не только у грызунов, но и у человека. Эксперименты на мышцах, нокаутированных по гену, кодирующему СВ2-рецептор, показали, что набирают лишний вес при высококалорийной диете эти мыши также быстро, как обычные особи, а продолжительность жизни у них короче, чем у обычных мышей [24].

Таким образом, блокада СВ1-рецепторов способствует снижению массы тела у животных, находящихся на гиперкалорийной диете. У крыс линии Zucker с метаболическим синдромом блокада СВ1-рецепторов препятствует формированию стеатоза печени, улучшает липидные показатели крови, повышает уровень адипонектина в крови. СВ2-рецепторы, по всей видимости, не влияют на процесс ожирения.

Результаты клинических испытаний (фаза II) римоабанта (SR141716) были опубликованы в 2005 г. L.F. Van Gaal и соавт. [25]. В исследовании было включено 1507 пациентов с ожирением, при этом у 41% был диагностирован метаболический синдром. Участники были разделены на 3 группы — плацебо, римоабант (5 мг), римоабант (20 мг). Все они находились на гипокалорийной диете. Наблюдение велось в течение одного года. Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у пациентов, получавших римоабант в дозе 20 мг, наименьший эффект был зафиксирован в группе плацебо [25]. У этих же добровольцев отмечался подъем уровня антиатерогенных ЛВП и снижение концентрации триглицеридов в крови, уровень атерогенных ЛНП под действием римоабанта не изменялся. У добровольцев, получавших римоабант (20 мг), отмечалось снижение в крови уровня глюкозы и инсулина натощак. Перечисленные эффекты препарата SR141716 авторы рассматривают как положительные [25]. В исследование, выполненное J.P. Despres и соавт. [26], было включено 1036 добровольцев с избыточным весом и дислипидемией. Это исследование было фактически идентичным работе, выполненной L.F. Van Gaal и соавт. [25]. В ходе клинических наблюдений было показано, что курсовой прием римоабанта (20 мг ежедневно) вызывает снижение массы тела, увеличение уровня ЛВП и снижение триглицеридов, но не влияет на ЛНП и общий холестерин [26]. Кроме того, было показано, что римоабант

(20 мг ежедневно) способствует изменению уровня адипокинов в плазме крови: концентрация адипонектина увеличивается, а уровень лептина снижается. Одновременно было отмечено снижение концентрации инсулина и С-реактивного белка в плазме крови [26]. Согласно данным J.P. Despres и соавт. [26], хронический прием антагониста СВ1-рецепторов не вызывает депрессии или беспокойства. В 2006 г. были опубликованы результаты исследования, включавшего 3045 добровольцев с ожирением или избыточным весом [27]. Наблюдения велись в течение 2 лет. Это исследование было во многом идентично работе L.F. Van Gaal и соавт. [25]. Результаты также были аналогичными [27]. Единственным побочным эффектом, который удалось обнаружить после хронического приема римонабанта, была тошнота [27]. У пациентов, получавших СВ1-антагонист, была тенденция к появлению депрессии и беспокойства, но указанные эффекты носили недостоверный характер. В Бельгии было выполнено исследование, включавшее 1047 больных с избыточным весом или ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [28]. Для лечения сахарного диабета они получали метформин или препараты сульфонилмочевины. По сравнению с группой плацебо прием римонабанта (по 20 мг ежедневно в течение года) приводил к снижению уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, повышению уровня в плазме крови ЛВП и снижению концентрации в крови триглицеридов; уровни ЛНП и общего холестерина при этом не изменялись. Римонабант уменьшал проявления метаболического синдрома [28]. Авторы исследования отмечают, что вынуждены были отменить прием римонабанта у некоторых пациентов из-за побочных эффектов (депрессия, тошнота, головокружение). Участники перечисленных клинических исследований пытались проанализировать не только позитивные, но и негативные эффекты римонабанта [29]. Оказалось, что у пациентов, получавших SR141716, по сравнению с группой плацебо в 14 раз чаще отмечается тошнота (у 1,4% обследуемых), в 2 раза чаще депрессия (у 1,9%) и в 3 раза чаще беспокойство (у 1%). В 2010 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования, включавшего 18 695 добровольцев [30]. Оказалось, что у 2,5% людей, получавших римонабант, наблюдаются серьезные психиатрические нарушения, в группе плацебо этот показатель составил 1,3%. Позитивный эффект римонабанта на течение ожирения и метаболического синдрома был подтвержден в более поздних клинических наблюдениях [31, 32].

Таким образом, римонабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако римонабант способствует возникновению депрессии, беспокойства, тошноты и головокружения. По всей видимости, побочные эффекты римонабанта связаны с блокадой центральных СВ1-рецепторов.

В 2010 г. были опубликованы результаты клинических испытаний (фаза III) антагониста СВ1-рецепторов таранабанта (МК-0364), который в течение двух лет назначали добровольцам с избыточной массой тела, из них 51% с метаболическим синдромом [33]. Таранабант вызывал снижение массы тела в среднем на 8 кг, способствовал снижению уровня триглицеридов и ЛНП, а также повышал концентрацию ЛВП в плазме крови. Беспокойство отмечалось у 9,9% добровольцев, получавших таранабант,

в группе плацебо этот показатель составлял 3,4%. Депрессивное настроение наблюдалось у 4,8% пациентов, получавших таранабант, против 2,9% в группе плацебо. Тошнота — у 3,8% добровольцев в группе плацебо и у 16,4% обследуемых в основной группе [33].

Таким образом, в 2010 г. стало ясно, что, несмотря на положительные эффекты антагонистов СВ1-рецепторов, они обладают побочными эффектами (депрессия, беспокойство, тошнота и головокружение), которые, вероятно, связаны с активацией центральных СВ1-рецепторов. Учитывая тот факт, что СВ1-рецепторы присутствуют в висцеральном жире [14], были основания предполагать, что блокада периферических СВ1-рецепторов также может оказаться эффективным подходом к лечению ожирения и метаболического синдрома.

В 2010 году J. Tam и соавт. [15] попытались оценить эффективность блокады периферических СВ1-рецепторов в борьбе с ожирением и дислипидемией. Исследование было выполнено на мышах линии C57BL/6J, находящихся на высококалорийной диете, на мышах линии ob/ob с генетически детерминированным ожирением и на мышах, нокаутированных по гену, кодирующему СВ1-рецептор (СВ1R<sup>-/-</sup>). Оказалось, что антагонист СВ1-рецепторов AM6545, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, вызывал снижение массы тела и жировой ткани у мышей, находящихся на высококалорийной диете. У этих особей снижались уровень аланинаминотрансферазы в плазме крови, содержание триглицеридов в печени. Эти факты свидетельствуют о позитивном влиянии AM6545 на жировой обмен и о гепатопротекторном действии препарата. Кроме того, AM6545 вызывал снижение уровня глюкозы и инсулина в крови мышей. При нагрузке глюкозой AM6545 способствовал нормализации уровня глюкозы. Указанный антагонист СВ1-рецепторов усиливал гипогликемический эффект инсулина [15]. Было показано, что СВ1-антагонист способствует снижению уровня лептина и повышает концентрацию адипонектина у мышей, находящихся на гиперкалорийной диете. Эти факты говорят о том, что AM6545 может оказаться эффективным средством борьбы с инсулинорезистентностью у больных метаболическим синдромом. Однако ни римонабант, ни AM6545 не влияли на массу тела и массу жировой ткани у мышей линии ob/ob [15]. Вместе с тем AM6545 способствовал снижению у этих мышей уровней глюкозы, инсулина, аланинаминотрансферазы в плазме крови. СВ1-антагонист вызвал у мышей линии ob/ob снижение уровня триглицеридов, ЛНП и способствовал повышению уровня ЛВП. У мышей СВ1R<sup>(-/-)</sup> AM6545 не влиял на уровень триглицеридов в печени. Следовательно, AM6545 может не оказывать эффекта на генетически детерминированное ожирение, но позитивно влияет на углеводный и жировой обмен. В исследовании, выполненном китайскими фармакологами [34], было показано, что синтезированный ими антагонист СВ1-рецепторов compound 4, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, снижает массу тела у мышей, находящихся на гиперкалорийной диете. Одновременно отмечается снижение уровня триглицеридов в печени.

Таким образом, у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических СВ1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. Следовательно, назрела настоятельная необходимость в проведении клинических испытаний антагонистов периферических СВ1-рецепторов у больных метаболическим синдромом.

### Влияние лигандов каннабиноидных рецепторов на атерогенез

Выше речь шла о пациентах с ожирением и метаболическим синдромом, одним из осложнений которого является атеросклероз. Между тем каннабиноидные рецепторы второго типа идентифицированы в атеросклеротических бляшках человека [35]. Согласно данным F. Montecusso и соавт. [36], в атеросклеротических бляшках человека присутствуют СВ2-рецепторы, но нет СВ1-рецепторов. Экспрессия СВ2-рецепторов в интракаротидных атеромах достоверно ниже при нестабильных бляшках, чем в стабильных атеромах [36]. В исследовании, выполненное в 2008 г., были включены 839 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [37], которые в течение 18 мес получали римоанбант (по 20 мг в день). С помощью интраваскулярного ультразвука определяли объем интракоронарной атеромы до начала лечения и после него. Оказалось, что антагонист СВ1-рецепторов устранял проявления дислипидемии, но не влиял на размер атером [37]. В 2011 г. были опубликованы результаты проспективного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования [38]. В исследование был включен 661 пациент с ожирением и метаболическим синдромом. Пациенты основной группы в течение 30 мес получали римоанбант (по 20 мг в день), добровольцам контрольной группы назначали плацебо. О выраженности атеросклероза судили по толщине интимы-медии сонных артерий. Оказалось, что римоанбант не влияет на прогрессирование атеросклероза [38]. В 2009 г. в экспериментах на нокаутированных по рецептору ЛНП мышцах LDLR(-/-) (Low density lipoprotein receptor) было показано, что римоанбант все же оказывает антиатерогенный эффект, но для этого требуется большая дозировка препарата — 50 мг/кг ежедневно [39]. В пересчете на 80 кг массы тела человека доза составляет 4 г. Вполне очевидно, что в указанной дозе препарат никогда не будет использован в клинической практике из-за его побочных эффектов. Следует отметить, что обычно римоанбант (SR141716) в экспериментальных исследованиях используют в дозе 1 мг/кг [40], поэтому антиатерогенный эффект препарата может не зависеть от блокады СВ1-рецепторов.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что антагонисты СВ1-рецепторов не влияют на процесс атерогенеза. Невольно возникает вопрос, а могут ли экзогенные и эндогенные каннабиноиды повлиять на атерогенез? В 2005 г. S. Steffens и соавт. [35] опубликовали результаты своих экспериментов на мышцах с нокаутом алипопротеина E, у которых при гиперхолестериновой диете развивается атеросклероз. Курсовое введение *per os* действующего начала Cannabidiol  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола ( $\Delta^9$ -ТГК, 1 мг/кг) препятствовало развитию атеросклероза. По мнению авторов статьи [35], использованная ими доза  $\Delta^9$ -ТГК много меньше той, в которой  $\Delta^9$ -ТГК оказывает психотропные эффекты. Курсовое введение антагониста СВ2-рецепторов SR144528 полностью устраняло антиатерогенный эффект  $\Delta^9$ -ТГК, который авторы связывают с подавлением хемотаксиса макрофагов в атеросклеротическую бляшку [35]. Действительно, оказалось, что количество макрофагов в бляшке мышей, получавших  $\Delta^9$ -ТГК, существенно меньше, чем у нокаутированных особей, которым не вводили каннабиноид. Общеизвестно, что в формировании атеросклеротической бляшки принимают участие не только макрофаги, но и гладкомышечные клетки. В 2008 г. M. Rajesh и соавт. [17] установили, что агони-

сты СВ2-рецепторов (JWH-133 и HU-308) супрессируют TNF  $\alpha$ -индуцированную пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, что может сказаться на прогрессировании атеросклероза. Кроме того, указанный цитокин усиливает экспрессию СВ2-рецепторов гладкомышечными клетками. Показано, что агонист СВ2-рецепторов JWH-015 ингибирует миграцию моноцитов, также принимающих участие в атерогенезе [41]. Известно, что в формировании атеросклеротической бляшки важную роль играет апоптоз макрофагов, индуцированный окисленными ЛНП [42]. Установлено, что макрофаги мышей, нокаутированных по гену СВ2-рецепторов СВ2(-/-), более устойчивы к подобному апоптозу по сравнению с СВ2(+/-)-макрофагами [42]. В 2010 г. в экспериментах на нокаутированных мышцах ApoE(-/-) было показано, что агонист СВ1- и СВ2-рецепторов WIN55212-2 оказывает антиатерогенный эффект, который не проявляется в условиях селективной блокады СВ2-рецепторов препаратом AM630 [43]. Антиатерогенный эффект WIN55212-2 был связан со способностью каннабиноида ингибировать экспрессию молекул адгезии: vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) и P-селектин. Следствием угнетения синтеза перечисленных молекул является ингибирование миграции макрофагов в атеросклеротическую бляшку [43]. По данным F. Willecke и соавт. [44], внутрибрюшинное введение мышам LDLR(-/-) 3 раза/нед селективного агониста СВ2-рецепторов JWH-133 (5 мг/кг) не влияет на атерогенез. Этот факт позволил авторам сделать вывод, что СВ2-рецепторы не регулируют процесс атерогенеза. На наш взгляд, этот вывод чересчур поспешен, поскольку, согласно F. Willecke и соавт. [44], через 24 ч после инъекции в крови мышей обнаруживаются только следовые количества JWH-133, т.е. 4 дня в неделю СВ2-рецепторы не были стимулированы. Мы полагаем, что именно по этой причине антиатерогенный эффект обнаружить не удалось. Другой коллектив исследователей, проводивший эксперименты на мышцах LDLR(-/-), использовал JWH-133 в дозе 10 мг/кг [45]. Препарат вводили внутрибрюшинно через день. Оказалось, что указанный каннабиноид оказывает антиатерогенный эффект. Кроме того, JWH-133 препятствовал возникновению эндотелиальной дисфункции в результате атерогенеза. В случае если мыши были дополнительно нокаутированы по гену СВ2-рецептора, антиатерогенное действие JWH-133 обнаружить не удалось [45]. Следовательно, защитный эффект JWH-133 был связан с активацией СВ2-рецепторов. Известно, что важным элементом атерогенеза является трансформация макрофагов в пенные клетки под действием окисленных ЛНП [46]. В 2014 г. было показано, что селективный СВ2-агонист JWH015 ингибирует эту трансформацию за счет снижения экспрессии макрофагами рецептора ЛНП белка CD36 [46]. Антиатерогенный эффект JWH015 исчезал после применения селективного СВ2-антагониста SR144528, из чего следует, что этот эффект связан с активацией СВ2-рецепторов макрофагов. Исследователи из США попытались выяснить, действительно ли антиатерогенный эффект WIN55212-2 связан с активацией СВ2-рецепторов [47]. Исследования они проводили на мышцах LDLR(-/-) с нормальной экспрессией СВ2-рецептора генотип СВ(+/-) и с делецией гена СВ2-рецептора генотип СВ2(-/-). Оказалось, что WIN55212-2 не влиял на размер атеросклеротического поражения аорты у мышей СВ2(+/-) и у особей с СВ2(-/-) генотипом. Однако WIN55212-2 снижал количество макрофагов в бляшках у мышей СВ2(+/-), но не влиял на аккумуляцию ма-

крофагов в атеромах у животных с генотипом CB2(-/-). В то же время WIN55212-2 снижал количество гладкомышечных клеток в атеромах обеих групп мышей [47]. Следовательно, эффекты WIN55212-2 могут зависеть от активации CB2-рецепторов и реализовываться независимо от указанных рецепторов.

Таким образом, представленные экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект.

В 2010 г. были опубликованы результаты экспериментов на нокаутированных мышцах LDLR(-/-) с наследственно детерминированной предрасположенностью к атеросклерозу [48]. Выяснилось, что дополнительный «нокаут» по гену CB2-рецептора не повлиял на атерогенез у этих мышей. Аналогичные данные получили F.F. Nouyer и соавт. [45] и С. Netherland-Van Dyke и соавт. [47]. Следовательно, эндогенные агонисты CB2-рецепторов не влияют на формирование атеросклеротических бляшек. К прямо противоположному выводу пришли D.J. Delsing и соавт. [49]. Они также проводили эксперименты на мышцах LDLR(-/-), которых перед тем, как перевести на гиперхолестериновую диету, облучали и пересаживали костный мозг от обычных мышей и от особей, нокаутированных по гену CB2-рецептора CB2(-/-). Оказалось, что у CB2(-/-)-реципиентов размер атеросклеротической бляшки больше, чем у CB2(+/-)-реципиентов, что позволило авторам сделать вывод, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов препятствуют атерогенезу. Однако результаты других исследований не подтверждают эту точку зрения [45, 47, 48].

Анализ представленных данных свидетельствует, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов не участвуют в атерогенезе.

### Заключение

Таким образом, римонабант вызывает снижение массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, улучшает липидные показатели крови, увеличивает уровень адипонектина, снижает уровень гликированного гемоглобина и глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако прием препарата вызывает такие нежелательные эффекты, как депрессия, беспокойство, тошнота и головокружение, поэтому клинические испытания римонабанта были прекращены. По всей види-

мости, его побочное действие обусловлено блокадой центральных CB1-рецепторов. Установлено, что у мышей, находящихся на высококалорийной диете, блокада периферических CB1-рецепторов препятствует ожирению, стеатозу печени, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. В случае успешных клинических испытаний антагонистов периферических CB1-рецепторов будет создано принципиально новое средство, способное эффективно устранять ожирение, дислипидемию, гипергликемию, не оказывающее побочных психотропных эффектов. Такой препарат может быть использован для лечения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Представленные экспериментальные исследования свидетельствуют, что агонисты CB2-рецепторов оказывают антиатерогенный эффект. Однако для решения вопроса о целесообразности клинических испытаний CB2-агонистов у пациентов с атеросклерозом необходим сравнительный анализ антиатерогенных свойств каннабиноидов. Возможность подобного применения селективных агонистов CB2-рецепторов представляется вполне вероятной, поскольку они не взаимодействуют с центральными CB1-рецепторами, а значит, не оказывают психотропных эффектов. Кроме того, необходимы эксперименты по совместному применению каннабиноидов и известных антиатерогенных препаратов, например статинов. Анализ представленных данных свидетельствует, что эндогенные агонисты CB2-рецепторов не участвуют в атерогенезе.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-15-00008).

### Конфликт интересов

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

### Выражение признательности

Авторы выражают признательность Н.А. Данильченко за техническую помощь.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова Е.В., Каюмов З.Х., Гакова Е.И., Загородных Е.Ю., и др. Популяционные характеристики компонентов метаболического синдрома у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №3 — С. 79–83. [Akimova EV, Kayumov RKH, Gakova EI, et al. Population characteristics of metabolic syndrome components in 25–64-year-old males of an average urbanized Siberian town. *Ter Arkh*. 2016;88(3):79–83. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688379-83.
2. Хамедова М.Ш., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С. Распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома среди педагогов. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. — 2013. — Т. 28. — № 3 — С. 77–81. [Hamedova MS, Serebryakova VN, Trubacheva IA, Kaveshnikov VS. Prevalence of separate components of metabolic syndrome among secondary school teachers. *Siberian Medical Journal*. 2013;28(3):77–81. (In Russ).]
3. Li R, Li W, Lun Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health*. 2016;16:296. doi: 10.1186/s12889-016-2870-y.
4. Wong-McClure RA, Gregg EW, Barcelo A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Central America: a cross-sectional population-based study. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(3):202–208.
5. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2007;28(7):857–864. doi: 10.1093/eurheartj/eh1524.
6. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke*. 2008;39(4):1078–1083. doi: 10.1161/strokeaha.107.499830.
7. Suslova TE, Sizochevskii AV, Ogurkova ON, et al. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated



- ed platelet aggregation. *Front Physiol.* 2015;5:501. doi: 10.3389/fphys.2014.00501.
8. Maksimov ML, Svistunov AA, Tarasov VV, et al. Approaches for the development of drugs for treatment of obesity and metabolic syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):895–903. doi: 10.2174/1381612822666151209153047.
  9. Boyd ST. The endocannabinoid system. *Pharmacotherapy.* 2006;26(12 Pt 2):218S–221S. doi: 10.1592/phco.26.12part2.218S.
  10. Ruby MA, Nomura DK, Hudak CS, et al. Acute overactive endocannabinoid signaling induces glucose intolerance, hepatic steatosis, and novel cannabinoid receptor 1 responsive genes. *PLoS One.* 2011;6(11):e26415. doi: 10.1371/journal.pone.0026415.
  11. Yankey BN, Strasser S, Okosun IS. A cross-sectional analysis of the association between marijuana and cigarette smoking with metabolic syndrome among adults in the United States. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S89–S95. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.001.
  12. Maslov LN, Khaliulin I, Zhang Y, et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):262–272. doi: 10.1177/1074248415612593.
  13. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346(6284):561–564. doi: 10.1038/346561a0.
  14. Bordicchia M, Battistoni I, Mancinelli L, et al. Cannabinoid CB1 receptor expression in relation to visceral adipose depots, endocannabinoid levels, microvascular damage, and the presence of the Cnr1 A3813G variant in humans. *Metabolism.* 2010;59(5):734–741. doi: 10.1016/j.metabol.2009.09.018.
  15. Tam J, Vemuri VK, Liu J, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2953–2966. doi: 10.1172/JCI42551.
  16. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441):61–65. doi: 10.1038/365061a0.
  17. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. CB2 cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-alpha-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):347–357. doi: 10.1038/sj.bjp.0707569.
  18. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(2):R345–R353. doi: 10.1152/ajpregu.00545.2002.
  19. Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC. Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol.* 2003;462(1–3):125–132. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01343-8.
  20. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology.* 2007;46(1):122–129. doi: 10.1002/hep.21641.
  21. Merroun I, Sánchez-González C, Martínez R, et al. Novel effects of the cannabinoid inverse agonist AM 251 on parameters related to metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Metabolism.* 2013;62(11):1641–1650. doi: 10.1016/j.metabol.2013.06.011.
  22. Boon MR, Kooijman S, van Dam AD, et al. Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity. *FASEB J.* 2014;28(12):5361–5375. doi: 10.1096/fj.13-247643.
  23. Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395–3403. doi: 10.1172/JCI68993.
  24. Schmitz K, Mangels N, Häussler A, et al. Pro-inflammatory obesity in aged cannabinoid-2 receptor-deficient mice. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):366–379. doi: 10.1038/ijo.2015.169.
  25. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365(9468):1389–1397. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66374-X.
  26. Despres JP, Golay A, Sjöström L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2121–2134. doi: 10.1056/NEJMoa044537.
  27. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(7):761–775. doi: 10.1001/jama.295.7.761.
  28. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006;368(9548):1660–1672. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69571-8.
  29. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, et al. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S229–S240. doi: 10.2337/dc08-s258.
  30. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9740):517–523. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60935-X.
  31. Triay J, Mundi M, Klein S, et al. Does rimonabant independently affect free fatty acid and glucose metabolism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):819–827. doi: 10.1210/jc.2011-2486.
  32. Bergholm R, Sevastianova K, Santos A, et al. CB1 blockade-induced weight loss over 48 weeks decreases liver fat in proportion to weight loss in humans. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):699–703. doi: 10.1038/ijo.2012.116.
  33. Aronne LJ, Tonstad S, Moreno M, et al. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):919–935. doi: 10.1038/ijo.2010.21.
  34. Chang CP, Wu CH, Song JS, et al. Discovery of 1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(piperidin-1-yl)-4-((pyrrolidine-1-sulfonamido)methyl)-5-(5-((4-(trifluoromethyl) phenyl) ethynyl) thiophene-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide as a novel peripherally restricted cannabinoid-1 receptor antagonist with significant weight-loss efficacy in diet-induced obese mice. *J Med Chem.* 2013;56(24):9920–9933. doi: 10.1038/ijo.2010.21.
  35. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature.* 2005;434(7034):782–726. doi: 10.1038/nature03389.
  36. Montecucco F, Di Marzo V, da Silva RF, et al. The activation of the cannabinoid receptor type 2 reduces neutrophilic protease-mediated vulnerability in atherosclerotic plaques. *Eur Heart J.* 2012;33(7):846–856. doi: 10.1093/eurheartj/ehr449.
  37. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1547–1560. doi: 10.1001/jama.299.13.1547.
  38. O’Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart.* 2011;97(14):1143–1150. doi: 10.1136/hrt.2011.223446.
  39. Dol-Gleizes F, Paumelle R, Visentin V, et al. Rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(1):12–18. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.168757.
  40. Lichtman AH, Wiley JL, LaVecchia KL, et al. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol.* 1998;357(2–3):139–148. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00558-5.

41. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(3):H1145–H1155. doi: 10.1152/ajp-heart.01328.2007.
42. Freeman-Anderson NE, Pickle TG, Netherland CD, et al. Cannabinoid (CB2) receptor deficiency reduces the susceptibility of macrophages to oxidized LDL/oxysterol-induced apoptosis. *J Lipid Res*. 2008;49(11):2338–2346. doi: 10.1194/jlr.M800105-JLR200.
43. Zhao Y, Yuan Z, Liu Y, et al. Activation of cannabinoid CB2 receptor ameliorates atherosclerosis associated with suppression of adhesion molecules. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(3):292–298. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181d2644d.
44. Willecke F, Zeschky K, Ortiz Rodriguez A, et al. Cannabinoid receptor 2 signaling does not modulate atherogenesis in mice. *PLoS One*. 2011;6(4):e19405. doi: 10.1371/journal.pone.0019405.
45. Hoyer FF, Steinmetz M, Zimmer S, et al. Atheroprotection via cannabinoid receptor-2 is mediated by circulating and vascular cells in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(6):1007–1014. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.008.
46. Chiurchiu V, Lanuti M, Catanzaro G, et al. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):55–63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.042.
47. Netherland-Van Dyke C, Rodgers W, Lahr Z, Thewke D. Cannabinoid receptor type 2 (CB2) dependent and independent effects of WIN55,212-2 on atherosclerosis in Ldlr-null mice. *J Cardiol Ther*. 2015;3(2):53–63. doi: 10.12970/2311-052X.2015.03.02.2.
48. Netherland CD, Pickle TG, Bales A, Thewke DP. Cannabinoid receptor type 2 (CB2) deficiency alters atherosclerotic lesion formation in hyperlipidemic Ldlr-null mice. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):102–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.060.
49. Delsing DJ, Leijten FP, Arts K, et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency in haematopoietic cells aggravates early atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:15–21. doi: 10.2174/1874192401105010015.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **тел.:** +7 (3822) 26-21-74, **e-mail:** maslov@cardio-tomsk.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>; **SPIN-код:** 5843-2490

**Карпов Ростислав Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

**Адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, **тел.:** +7 (3822) 55-34-49, **e-mail:** tvk@cardio-tomsk.ru,

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>; **SPIN-код:** 8263-2641

# Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал

Лекарственные препараты с инкретиновой активностью помимо выраженного гипогликемического действия вызывают как умеренное снижение артериального давления, массы жировой ткани, так и улучшение липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В некоторых клинических исследованиях добавление к терапии СД2 агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) значимо снижало риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений СД. В экспериментальных исследованиях показано, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа в условиях СД оказывают эндотелиопротективное, а при ишемически-реперфузионном поражении миокарда — кардиопротективное действие. Накопленные к настоящему времени результаты исследований (клинических и с использованием лабораторных животных) позволяют говорить о плейотропных эффектах инкретиномиметиков, в частности кардио- и эндотелиопротективных. Эти эффекты реализуются благодаря наличию рецептора к ГПП-1 на эндотелио- и кардиомиоцитах, нейронах, моноцитах и макрофагах. Также установлена связь данного рецептора с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами (через активацию протеинкиназы А и В), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование, а также процессы апоптоза и регенерации клеток-мишеней. В обзоре представлены результаты исследований кардиоваскулярных эффектов инкретиномиметиков в терапии СД, а также предполагаемые механизмы их эндотелио- и кардиопротективного действия. Показано их влияние на функциональное состояние эндотелия, воспаление в сосудистой стенке (экспрессию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов), а также апоптоз эндотелио- и кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инкретины, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, кардиопротекция, эндотелиопротекция.

(Для цитирования: Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):66–75. doi: 10.15690/vramn732)

## Актуальность

По оценкам Международной диабетической федерации ((International Diabetes Federation, IDF), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн человек, больных сахарным диабетом (СД) (в том числе ~193 млн недиагностированных случаев). При сохранении текущей тенденции к 2040 г. количество людей, страдающих этим заболеванием, может достигнуть 642 млн [1]. По данным Государственного регистра больных СД, в начале 2015 г. коли-

чество больных СД в Российской Федерации составляло 4,04 млн человек: с СД 1-го типа — 340 тыс. и с СД 2-го типа — 3,7 млн [2]. По результатам национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 2013–2015 гг. в России, были сделаны выводы: среди взрослого населения в нашей стране распространенность предиабета составляет 19,3%, в частности СД 2-го типа (СД2) — 5,4%, т.е. около 5,9 млн человек, из которых только половина знает о своем диагнозе [3].

I.N. Tyurenkov, D.A. Bakulin, D.V. Kurkin, E.V. Volotova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

## Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential

Antidiabetic drugs with incretin activity in addition to pronounced hypoglycemic activity cause moderate reduction in blood pressure and fat mass as well as improve the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In some clinical trials the addition of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists to standart T2DM therapy leads to significantly reduce the risk of fatal and nonfatal cardiovascular complications. According to the results of many experimental studies it was shown that GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors protect endothelium in diabetic patients and protect cardiomyocytes after ischemia-reperfusion lesion.

Pleiotropic effects of GLP-1-based therapies are realized due to the presence of GLP-1-receptor in endothelial cells, cardiomyocytes, neurons, monocytes and macrophages, as well as due to the connection of the receptor with the most important intracellular signaling cascades (through activation of protein kinase A and B). Whereby GLP-1-based therapies affect the functional condition as well as processes of regeneration and apoptosis of target cells. This review presents the results of studies the cardiovascular effects of GLP-1-based therapies of diabetes. Described proposed nowadays mechanisms of endothelium protective and cardioprotective action of GLP-1 analogs that associated with the action on endothelial function, vascular wall inflammation (the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines), and apoptosis of endothelial cells and cardiomyocytes.

**Key words:** diabetes mellitus, incretins, GLP-1, exenatide, liraglutide, cardioprotective agents, endothelium.

(For citation: Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV. Cardiovascular Effects of Incretin-Based Therapies and Their Therapeutic Potential. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):66–75. doi: 10.15690/vramn732)

Среди пожилых людей с СД почти 2/3 летальных исходов происходят из-за сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда и др.), вероятность развития которых при наличии СД2 повышается в 2–6 раз [4]. Снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% при терапии СД2 уменьшает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 7,5% и риск возникновения других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 13% [5]. При этом добиться контроля уровня гликемии натошак — не означает значительно снизить риск развития сосудистых осложнений у пациентов [6–8], поскольку это не исключает значительного и продолжительного повышения постпрандиального уровня глюкозы с запуском соответствующих патофизиологических процессов. Отмечено, что у больных СД2 в течение нескольких часов после приема пищи с последующим повышением гликемии и триглицеридемии значимо ухудшается функциональное состояние эндотелия сосудов с повышением маркеров оксидативного стресса и воспаления, а также с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации [9]. Возникновение же эндотелиальной дисфункции при СД2 ассоциировано с ранней стадией атеросклероза и, соответственно, с началом развития сосудистых осложнений заболевания. Степень постпрандиальной гипергликемии может зависеть не только от диеты и тяжести СД2, но и от специфики назначенной сахароснижающей терапии [9], которая должна подбираться таким образом, чтобы исключить возникновение длительных и значительных подъемов уровня гликемии даже после приема пищи [7]. Гипогликемическое действие современного препарата должно усиливаться при подъеме концентрации глюкозы в крови выше физиологических значений и ослабляться при нормогликемии. Такими качествами обладают средства с инкретиновой активностью, которые не только оказывают сахароснижающее действие с повышением уровня гликемии, но и улучшают функцию бета-клеток, снижают вес тела, а по последним данным, оказывают кардио- и эндотелиопротективное действие [10–12].

Первые работы, посвященные изучению инкретинов, были начаты еще в 1906 г. Moore и соавт. предположили наличие в экстракте двенадцатиперстной кишки гормона с гипогликемическим эффектом, а La Valle в 1932 г. дал ему название «инкретин». В 1964 г. Elrick и соавт. открыли «инкретиновый эффект» — секреция большего количества инсулина при пероральном введении глюкозы по сравнению с количеством инсулина при ее внутривенном введении. Позже было подсчитано, что около 50–70% постпрандиальной секреции инсулина стимулировано инкретинами, которые вырабатываются в ответ на поступление пищи в кишечник [13].

Инкретины регулируют метаболизм углеводов путем повышения глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками, снижения моторной активности желудка, снижения аппетита и других эффектов [14]. Из ряда кишечных гормонов с инкретиноподобным действием выделяют 2 основных — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП). ГПП-1 секретируется в 2 эквивалентных по активности формах — ГПП-1(7-37) и ГПП-1(7-36)амид, который больше секретируется после еды [7].

Основная часть ГПП-1 производится L-клетками тощей и подвздошной кишки, а ГИП — K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Плазменный уровень ГПП-1 натошак находится в диапазоне 5–10 пмоль/л и увеличивается после приема пищи до 15–50 пмоль/л (период полураспада для ГПП-1 составляет 2 мин). Уровень ГИП при этом изменяется от 20–30 до 300 пмоль/л

после приема пищи, возвращаясь, как и у ГПП-1, к исходному уровню в течение 3 ч (период полураспада для ГИП составляет 5–7 мин) [7, 15].

ГПП-1 способен стимулировать глюкозозависимую секрецию инсулина, снижать секрецию глюкагона, перистальтику желудка и аппетит. ГИП также активирует секрецию инсулина, но способен стимулировать и секрецию глюкагона. При СД2 наблюдается ослабление инкретинового эффекта, что связано со снижением секреции ГПП-1 при сохранении чувствительности к нему тканей-мишеней. В то же время сохраняется продукция ГИП и его способность стимулировать секрецию глюкагона, однако нарушается его инсулиноотропное действие, что и определяет меньшую заинтересованность в создании агонистов рецепторов ГИП для лечения СД [14, 16, 17].

Рецептор к ГПП-1 (ГПП-1R) принадлежит к семейству связанных с G-белком рецепторов (GPCR), который относится к классу V1 (секретинподобное семейство). Взаимодействие ГПП-1 со своим рецептором сопровождается активацией аденилатциклазы (АЦ) с последующим повышением уровня цАМФ и активацией протеинкиназы А (РКА), а также фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) с последующей активацией протеинкиназы В (PKB, Akt), посредством чего реализуется влияние ГПП-1 на функционирование клеточ-мишеней, а также на процессы апоптоза и регенерации [18–21].

Разрушаются инкретины широко распространенным ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который отщепляет N-терминальный дипептид от ГПП-1(7-36)амид и ГПП-1(7-37) с образованием неактивных в отношении рецепторов ГПП-1 метаболитов — ГПП-1(9-36)амид и ГПП-1(9-37). ГИП (1-42) при этом разрушается до ГИП (3-42). При этом, по данным некоторых исследований, метаболиты инкретинов обладают собственными физиологическими эффектами (табл. 1) [6, 22, 23].

### Воздействие на систему инкретинов — успешный подход в лечении сахарного диабета 2-го типа

В практическую медицину внедрено два класса гипогликемических средств, влияющих на систему инкретинов, — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, госоглиптин) и синтетические агонисты рецепторов ГПП-1, которые разделяются на прандиальные (короткого действия) с режимом дозирования 2 и 1 раз в день (эксенатид и ликсисенатид соответственно), а также непрандиальные (длительного действия) с режимом дозирования 1 раз в день (лираглутид) и 1 раз в неделю (эксенатид LAR, албиглутид, дулаглутид). Более десятка аналогов ГПП-1 и низкомолекулярных агонистов рецепторов ГПП-1 проходят клинические испытания в настоящее время. Основные направления при разработке новых агонистов рецепторов ГПП-1 связаны с увеличением интервалов между инъекциями от 1 (semaglutide, glymera) до 2 или 4 недель (ITCA 650, efgrenatide, VRS 859) и созданием пероральной формы для приема (NN9924, NN9926, NN9927, TTP054, TTP273, ZYOG1, ARI-1732TS) [24, 25].

Эффективным противодиабетическим действием обладают синтетические агонисты рецепторов ГПП-1, которые устойчивы к действию ДПП-4. Их высокая противодиабетическая активность, превосходящая таковую у ингибиторов ДПП-4, доказана во многих клинических исследованиях. При изучении гипогликемической активности 26-недельное введение лираглутида и эксенатида

Таблица 1. Эффекты основных инкретинов и их метаболитов

ГПП-1		ГИП	
Нативная форма	Метаболит	Нативная форма	Метаболит
ГПП-1(7-36)амид	ГПП-1(9-36)амид	ГИП (1-42)	ГИП (3-42)
Секретия инсулина — ↑ Постпрандиальная секретия глюкагона — ↓ Скорость опустошения желудка — ↓ Скорость насыщения — ↑ Скорость потребления пищи — ↓ Пролиферация бета-клеток — ↑ Эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация — ↑ [6] Цитопротективный эффект в отношении бета-клеток, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и нейронов [19–21]	По результатам некоторых исследований, обладает рядом эффектов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• инсулиннезависимое снижение глюкозы</li> <li>• кардиопротективный эффект</li> <li>• вазоактивные свойства</li> <li>• эндотелиопротективный эффект при И/Р миокарда [6, 22]</li> </ul>	Секретия инсулина — ↑ Секретия глюкагона — ↑ Выживаемость бета-клеток — ↑ Липолиз — ↑ Ингибирование секреции HCl Ингибирование моторики ЖКТ [17, 23]	Антагонист рецептора к ГИП (в больших дозах) [23]

Примечание. ↑ — повышение, ↓ — снижение, И/Р — ишемически-реперфузионное повреждение, HCl — соляная кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

пациентам с СД2 снижало уровень HbA1c на 1,16 и 0,87% соответственно, при этом масса тела на фоне терапии лираглутидом и эксенатидом снизилась соответственно на 3,2 и 2,9 кг [14]. В другом исследовании 20-недельное применение лираглутида приводило к снижению массы тела на 7 кг у лиц с ожирением [10].

Ингибиторы ДПП-4 подавляют активность фермента примерно на 80–90%, однако накопление активного ГПП-1 не носит линейного характера (период полураспада ГПП-1 возрастает примерно от 1 до 5 мин с повышением концентрации в 2–3 раза — 15–30 пмоль/л), но, очевидно, этого недостаточно для существенного снижения HbA1c и регуляции веса (плазменная концентрация устойчивых к деградации агонистов рецепторов ГПП-1 достигает 50–60 пмоль/л). Возможно, по этой причине результаты клинических исследований ингибиторов ДПП-4 выглядят скромнее: снижение HbA1c на 0,5–1% при отсутствии влияния на вес тела [2, 6, 7, 26].

В сравнительных исследованиях лираглутида и эксенатида первый оказался более эффективным, что, вероятно, обусловлено большим периодом полувыведения — 13 ч против 2 ч у эксенатида. Аминокислотная последовательность молекулы лираглутида на 97% идентична таковой в молекуле ГПП-1, в то время как у эксенатида — лишь на 53%. В этой связи при применении лираглутида у пациентов реже формируются антитела к препарату, которые могут изменять его фармакокинетику и фармакодинамику. В исследовании LEAD6 было отмечено, что после курсового лечения антитела к эксенатиду обнаруживаются у 61% пациентов, в то время как антитела к лираглутиду — только у 2,6% [27]. Таким образом, из группы гипогликемических средств с инкретиновой активностью лираглутид обладает наибольшей эффективностью и безопасностью и наиболее часто используется при изучении плейотропных (кардио-, эндотелио- и вазоактивных) свойств инкретиномиметиков.

В настоящее время различными лабораториями и фармацевтическими компаниями во всем мире ведется поиск соединений с гипогликемической активностью, которые способны увеличивать синтез и секрецию эндогенных инкретинов (агонисты рецепторов GPR119). Многие соединения с такими свойствами проходят клинические испытания: Sanofi-Aventis/Metabolex

(MBX-2982), GlaxoSmithKline (GSK-1292263), Astellas/AstraZeneca (PSN-821), Arena/Johnson & Johnson (APD668 и APD597), Novartis (LEZ763), Daiichi Sankyo (DS-8500a), Zydus Cadila (ZYG-19), Bristol-Myers Squibb (BMS-903452) [28–31].

### Инкретиномиметики: открытие новых эффектов

Инкретины, обладая глюкозозависимым механизмом действия, способны устранять постпрандиальную гипергликемию. И ранее считалось, что позитивное действие инкретиномиметиков в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений может быть связано именно с более строгим контролем гликемии, в том числе и с устранением постпрандиального скачка концентрации глюкозы в крови и предупреждением ее глюкозотоксичности. Однако накопленные за последнее десятилетие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о целом ряде плейотропных эффектов, присущих инкретиномиметикам, которые расширяют их терапевтический потенциал. Основой для этого является широкое распространение рецепторов ГПП-1 (ГПП-1R) во многих органах и тканях. В норме ГПП-1R идентифицируется в поджелудочной железе, кишечнике, легких, жировой ткани, мышцах, почках, сердце, эндотелиальных, гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и моноцитах, а также в нейронах и глиальных клетках [4, 32, 33]. При этом не исключается и ГПП-1R-независимые эффекты ГПП-1, в частности способность к активации АТФ-зависимых K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) каналов и β2-адренорецепторов [34].

В 2015 г. были закончены 2 международных многоцентровых клинических исследования, направленных на оценку сердечно-сосудистой безопасности 2 агонистов ГПП-1R — ликсисенатида (исследование ELIXA) и лираглутида (исследование LEADER). В данных исследованиях пациентам, которые за 6 мес до включения в исследование перенесли острое коронарное событие (исследование ELIXA, 6068 пациентов) либо имеющим высокий риск развития ССО (исследование LEADER, 9340 пациентов), к назначенной гипогликемической терапии были до-

бавлены соответственно ликсисенатид либо лираглутид; продолжительность наблюдения (медиана) составляла 2,1 и 3,8 года соответственно. В данных исследованиях в качестве первичной конечной точки использовались смерть от ССО, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт [35, 36].

В обоих исследованиях было показано, что при добавлении к терапии агонистов ГПП-1Р не отмечалось повышения риска развития ССО. Однако в исследовании ELIXA количество пациентов, погибших от ССО, а также пациентов, госпитализированных с нефатальным инфарктом миокарда или инсультом, не отличалось от такового в группе, получавшей плацебо. В то же время в исследовании LEADER в группе, получавшей лираглутид, наблюдалось меньшее количество летальных исходов от ССО, а также среди пациентов с нефатальным инфарктом миокарда или инсультом ( $p < 0,01$ ) [35, 36].

Ранее проведенный метаанализ 12 клинических исследований гипогликемической активности эксенатида показал, что добавление агониста ГПП-1Р к терапии СД2 у пациентов без высокого сердечно-сосудистого риска приводит к снижению количества сердечно-сосудистых событий в группах, получавших эксенатид [37].

Причины различия результатов данных исследований окончательно не установлены, высказываются предположения о важном значении фармакологического профиля исследуемых агонистов ГПП-1Р: ликсисенатид является агонистом ГПП-1Р короткого действия (прандиальный), в то время как лираглутид — длительного (непрандиальный). Возможно, на это прольют свет результаты клинических исследований, направленных на оценку сердечно-сосудистой безопасности других агонистов ГПП-1Р — эксенатида (EXSCEL, ITCA 650), албиглутида (HARMONY) и дулаглутида (REWIND), которые будут закончены через 2–3 года (в 2018–2019 гг.) [36].

Метаанализ проведенных клинических испытаний безопасности ингибиторов ДПП-4 показал, что их применение не влияет либо незначительно снижает количество отмеченных кардиоваскулярных событий (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и эпизоды нестабильной стенокардии) при СД2 [38].

Стоит отметить, что субстратами ДПП-4 является ряд физиологически активных соединений — мозговой натрийуретический пептид (МНП), фактор, происходящий из стромальных клеток-1 (SDF-1), нейропептид Y (NPY), субстанция P и белок HMGB1. Повышение их концентрации может приводить к ряду инкретиннезависимых эффектов ингибиторов ДПП-4 — стимуляции ангиогенеза (SDF-1 и HMGB1), улучшению функционального состояния миокарда (МНП) и сосудорасширяющему действию (субстанция P) [39, 40], однако клиническая значимость замедления разрушения данных белков на фоне применения ингибиторов ДПП-4 на настоящий момент окончательно не раскрыта.

Настоящий обзор является попыткой систематизировать и обобщить накопленные к настоящему времени данные экспериментальных и клинических наблюдений, касающихся кардиоваскулярных эффектов инкретиномиметиков. При написании работы были использованы зарубежные и отечественные реферативно-библиографические базы данных (PubMed и eLIBRARY.ru), авторы имели доступ к полнотекстовым вариантам статей. Большинство источников были опубликованы за последние 5 лет, а гипотезы более ранних работ позже подробно не рассматривались.

### Функциональное состояние эндотелия

Функция эндотелия реализуется посредством синтеза активных соединений, обладающих вазодилатирующим, антитромботическим (экспрессия тромбомодулина и гепариноподобных сульфатированных гликозаминогликанов, продукция оксида азота (NO), простаглицина и тканевого активатора плазминогена), противовоспалительным действием (подавление экспрессии молекул клеточной адгезии), а также регулирующих рост гладкомышечных клеток (секреция эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста).

Иницирующую роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводят накоплению конечных продуктов гликирования (КПГ, AGE) в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов. Клинически значимая эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением равновесия между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, усилением агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к уменьшению просвета сосуда, склонности к тромбообразованию, воспалению и утолщению сосудистой стенки. Выраженность нарушения эндотелийопосредованной вазодилатации увеличивается с прогрессированием ожирения и инсулинорезистентности [7]. Соответственно, лечение эндотелиальной дисфункции должно проходить параллельно с коррекцией гипергликемии, дисфункции панкреатического аппарата и эндотелиальной функции.

Во множестве экспериментальных работ был отмечен вазодилатирующий эффект ГПП-1, который снижался либо при блокаде NOS, либо удалении эндотелия [7]. При проведении пробы реактивной гиперемии у лиц с диабетом и ожирением инфузия ГПП-1, но не его метаболита, улучшала эндотелийзависимый, а также эндотелийнезависимый сосудистый ответ соответственно на введение ацетилхолина и нитропрусида натрия [8, 11]. В ряде исследований предварительное введение глибенкламида (блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов) приводило к исчезновению эндотелийпозитивного влияния активации ГПП-1Р. Авторы предположили, что эндотелийпротективный механизм действия ГПП-1 опосредован в том числе открытием  $K_{ATP}$ -каналов митохондрий. Известно, что их открытие является ключевым звеном в феномене ишемического прекондиционирования, в котором задействовано несколько внутриклеточных сигнальных путей, включающих фосфолипазу C и D, протеинкиназу C, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и митогенактивированные протеинкиназы (МАРК) [41]. В результате, открытие митохондриальных  $K_{ATP}$ -каналов запускает несколько протективных механизмов, таких как расширение матрикса митохондрий, оптимизация выработки энергии, ускорение утилизации реактивного кислорода и поддержание гомеостаза митохондриального кальция [42]. По предположению авторов, активация ГПП-1 рецептора способна индуцировать механизмы прекондиционирования [41, 43].

Некоторые исследователи отметили наличие влияния ингибитора ДПП-4 на эндотелиальные клетки. При использовании препарата на участке аорты мышей с метаболическим синдромом было отмечено, что аппликация ситаглиптина повышала сниженный уровень фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы и протеинкиназы В. Авторы делают вывод о способности ингибитора ДПП-4 улучшать функциональное состояние эндотелия в условиях гипергликемии эндотелийзависимым способом [44].

### Апоптоз и пролиферация эндотелиальных клеток

Конечные продукты гликирования, формируемые при неферментной реакции между глюкозой и макромолекулами белка, вносят существенный вклад в патогенез сосудистых осложнений при СД. Они являются маркерами сосудистых осложнений при СД: их повышение положительно коррелирует с тяжестью заболевания. КПП могут инициировать апоптоз эндотелиоцитов — многостадийный процесс, включающий повышение внутриклеточного уровня проапоптотических белков и активацию каспаз. Таким образом, предотвращение КПП-индуцированного апоптоза эндотелиоцитов является еще одной точкой приложения в профилактике развития сосудистых осложнений СД.

КПП стимулируют экспрессию проапоптотического белка Вах, необходимого для повышения проницаемости митохондриальной мембраны, выхода цитохрома С и последующей активации каспазы-3 и -9. Этому противостоит противоапоптотический белок Bcl-2, ингибирующий транслокацию Вах. В исследованиях *in vitro* было показано, что ГПП-1 обладает прямым противоапоптотическим действием. Внесение ГПП-1 в среду, где эндотелиоциты инкубировались с КПП, приводило к снижению количества погибших клеток в результате апоптоза. Обнаружено, что ГПП-1 ингибирует КПП-стимулируемый апоптоз, ингибируя экспрессию Вах и повышая соотношение Bcl-2/Вах [21].

Ряд исследователей показал, что агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 *in vitro* стимулируют пролиферацию и дифференциацию эндотелиальных клеток-предшественников, а также секрецию ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5, 11, 45]. Наблюдаемый эффект сопровождался активацией важнейших внутриклеточных сигнальных каскадов в эндотелиоцитах (ГПП-1Р/Р13К/РКВ(Акт), ГПП-1Р/АЦ/РКА) и повышением активности eNOS, при этом ингибирование каждого из сигнальных путей и фермента eNOS блокировало пролиферативное действие агониста ГПП-1Р на эндотелиальные клетки *in vitro* [18, 39, 40, 45].

### Пролиферация гладкомышечных клеток

Эндотелий поддерживает баланс не только между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, но и обеспечивает равновесие между ингибированием и стимуляцией пролиферации и миграции ГМК. Эндотелиальная дисфункция при СД способствует гиперплазии интимы и развитию стеноза вследствие пролиферации ГМК и атерогенеза.

Пролиферация и миграция ГМК из средней оболочки сосуда в субэндотелиальное пространство играет важную роль в формировании утолщения средней оболочки. Причиной повышенной пролиферации ГМК является фактор роста тромбоцитов (PDGF), продуцируемый эндотелиоцитами и макрофагами в условиях гипергликемии, а также вследствие снижения выделения NO. В условиях *in vitro* эксендин-4 (природный агонист ГПП-1Р) снижал пролиферацию ГМК, стимулированную фактором роста тромбоцитов, а на модели сосудистого повреждения в условиях инсулинорезистентности *in vivo* снижал гиперплазию интимы [46]. В ряде *in vitro*-исследований предварительное добавление эксендина-4 в культуру ГМК замедляло стимулированную ангиотензином II пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. В одном исследовании это связывали со способностью эксендина-4 снижать активность ERK1/2 и JNK [47] в гладкомышечных клетках, в другом — снижать активность Ras1 (ГТФ-связывающий белок, передающий сигналы от ростовых

факторов к актиновому цитоскелету для обеспечения миграции клеток) через цАМФ/РКА-сигнальный путь [48]. В одном из исследований ингибитор ДПП-4 дозозависимо замедлял пролиферацию гладкомышечных клеток, что сопровождалось снижением количества фосфорилированной формы белка pRb, который регулирует переход из G1 в S-фазу цикла клеточного деления [49].

При исследовании механизмов ингибирования пролиферации ГМК агонистами ГПП-1Р *in vitro* было отмечено, что данный эффект полностью исчезал при добавлении ингибитора протеинкиназы А [RpcAMP(S)], в то же время добавление активатора протеинкиназы А [Sp-cAMP(S)] сопоставимо с агонистом ГПП-1Р снижало синтез ДНК в гладкомышечных клетках *in vitro*. Некоторые исследования связывают ингибирование пролиферации ГМК со способностью инкретиномиметиков повышать степень фосфорилирования eNOS и продукцию NO [50, 51].

### Влияние на липидный обмен

Эндотелиальная дисфункция, помимо дисбаланса между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, антитромботическими и протромботическими факторами, характеризуется еще и повышением продукции провоспалительных и трансэндотелиальным транспортом липопротеинов низкой плотности [7]. Дислипидемия как метаболическое нарушение при СД2 имеет не меньшее, чем гипергликемия, пагубное влияние на функцию эндотелия, поэтому сахароснижающие препараты оцениваются в том числе с позиции влияния на липидный профиль. Экспериментальные исследования показали, что и агонисты ГПП-1Р, и ингибиторы ДПП-4 оказывают влияние на липидный профиль. В эксперименте у животных с ожирением активация ГПП-1Р приводила к снижению абсорбции липидов, снижению в плазме уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, снижению синтеза аполипопротеина Б и экспрессии генов, отвечающих за липогенез в печени.

При продолжительном введении эксенатида пациентам с СД2 в разных клинических исследованиях препарат снижал плазменный уровень триглицеридов в среднем на 12%, липопротеинов низкой плотности — на 6%, при этом уровень липопротеинов высокой плотности изменялся незначительно. В исследованиях LEAD-2 и LEAD-3 ларглютид значимо снижал жировую массу у пациентов с СД2 при монотерапии и в комбинации с метформином [52].

Клинической информации о влиянии ингибиторов ДПП-4 на липидный профиль недостаточно, в литературе доступны результаты только доклинических исследований, в которых отмечается снижение постпрандиального уровня триглицеридов при применении ситаглиптина. Точный механизм влияния агонистов ГПП-1Р и ингибиторов ДПП-4 на липидный профиль остается нераскрытым [5, 6, 8], но можно предположить, что средства с инкретиновой активностью косвенно влияют на липидный обмен посредством замедления всасывания питательных веществ и снижения количества потребляемой пищи.

### Воспаление в сосудистой стенке

Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышенным уровнем экспрессии эндотелиоцитами молекул клеточной адгезии и синтезом провоспалительных хемокинов, что является одним из звеньев патогенеза атерогенного поражения сосудистой стенки — основы развития сердечно-сосудистых осложнений при СД2 [7].

Многими исследователями было показано, что агонисты ГПП-1Р и ингибиторы ДПП-4 посредством активации ГПП-1Р дозозависимо активируют стрессчувствительный

Таблица 2. Влияние ГПП-1 на стенку сосуда

Эндотелиальные клетки	Моноциты / Макрофаги	ГМК сосудистой стенки
Вазодилатация — ↑	Выделение провоспалительных цитокинов — ↓	Пролиферация ГМК в интима сосудов — ↓
Воспаление — ↓	Хемотаксис — ↓	
Экспрессия молекул адгезии — ↓	Формирование пенистых клеток — ↓	
Апоптоз — ↓		

Примечание. ↑ — повышение/стимуляция, ↓ — снижение/ингибирование, ГМК — гладкомышечные клетки.

фермент АМРК (аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа) в эндотелиоцитах, который помимо стимуляции синтетической функции eNOS также ингибирует активацию транскрипционного фактора NF-κB (контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), необходимого для транскрипции молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина). При моделировании провоспалительной реакции в культуре эндотелиальных клеток с использованием фактора некроза опухоли (TNF) α и липополисахарида лираглутид снижал воспалительный ответ, снижая экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина [44, 45, 50]. В похожем исследовании стимулированная TNF α продукция активных форм кислорода снижалась одновременно с повышением экспрессии антиоксидантных ферментов супероксид дисмутазы-1 и -2 [11].

Многими исследователями отмечается прямое влияние ГПП-1 на иммунные клетки, участвующие в атеросклеротическом поражении сосудов. ГПП-1 и эксендин-4 ингибировали хемокин-индуцированную миграцию CD4+, а также способствовали приобретению тканевыми макрофагами противовоспалительного (M2) фенотипа, что приводило к снижению воспаления в стенке сосуда и замедлению процесса формирования атеросклеротической бляшки. При исследовании механизмов противовоспалительного действия инкретиномиметиков на моноциты/макрофаги отмечено, что их применение ассоциируется с супрессией NF-κB сигнального пути и последующим снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α, IL 6), некоторых рецепторов (toll-like рецептор-2 и 4), активности матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), а также экспрессии эндотелиоцитами белка MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — мощного фактора хемотаксиса моноцитов [32, 33, 53].

В клинических исследованиях показано, что у пациентов, получавших лираглутид, наряду с метаболическими улучшениями наблюдалось снижение плазменной концентрации маркеров воспаления и атеросклеротического процесса, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (снижение на 12–20%), основной ингибитор фибринолитической системы — ингибитор активатора плазминогена PAI-1 (снижение на 25–29%) [5, 6], а также маркера сердечной недостаточности — натрийуретического пептида В (снижение на 30–38%). В другом исследовании у пациентов с СД2, получавших в течение 3 мес лираглутид, помимо снижения PAI-1, E-селектина отмечалась коррекция еще одного маркера дисфункции эндотелия — асимметричного диметиларгинина (ADMA) [8, 11].

Таким образом, результаты *in vitro* и *in vivo* исследований эндотелий-позитивного действия агонистов ГПП-1Р говорят о наличии у них вазодилатирующего, противовоспалительного, антиапоптотического и антипролиферативного действия (табл. 2). Большинство исследователей говорят о связи рецептора к ГПП-1 с важнейшими внутриклеточными сигнальными каскадами — PI3K/РКВ(Akt), АЦ/РКА/МАРК, РКВ(МАРК)/NF-κB и РКВ(РКА)/eNOS [7, 18]. Агонисты ГПП-1Р (лираглутид, эксенатид)

способны оказывать эндотелий-протективное действие при СД, снижая активацию многих провоспалительных и повышающих адгезию факторов (включая TNF α, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 и E-селектин), которые стимулируют адгезию и инфильтрацию сосудистой стенки моноцитами и макрофагами и ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и атерогенезом.

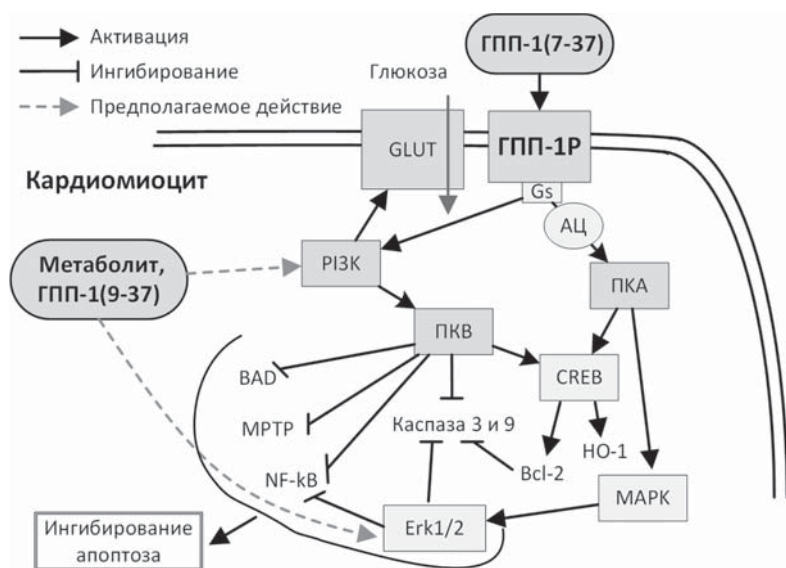
Тем не менее в литературе нет единого мнения в объяснении механизма цитопротективного действия инкретиномиметиков. Ряд авторов высказывает предположения о наличии эндотелий-независимых механизмов вазодилатирующего действия ГПП-1, опосредованных активацией β2-адренорецепторов [34]. Некоторые исследователи утверждают, что сосудистые эффекты ГПП-1 не всегда протекают с участием рецептора ГПП-1Р, демонстрируя в своих работах вазодилатирующий и протективный эффекты метаболита ГПП-1(9-36) амида, который не взаимодействует с рецептором к ГПП-1 [22]. Все это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований, которые в будущем смогут объяснить механизм реализации сосудистых эффектов инкретинов и средств, влияющих на их метаболизм.

### Кардиопротективное действие инкретиномиметиков

Кардиопротективное действие ГПП-1 было отмечено в многочисленных клинических и экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Установлено, что цитопротективный эффект ГПП-1(7-36) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда опосредован активацией ряда киназ RISK-пути (Reperfusion injury salvage kinase / RISK/pathway) — протеинкиназы А, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы В и экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназ (ERK1/2) (рис.). Вероятно, антиапоптотическое действие ГПП-1 связано с RISK-киназным путем, защищающим от реперфузионного поражения за счет снижения проницаемости митохондриальной мембраны [12, 16, 45]. Киназы RISK-пути ингибируют открытие высокопроницаемых митохондриальных пор (MPTP), блокируют перегрузку клетки ионами кальция, что запускает антиапоптотические пути, либо блокирует инициацию апоптотических факторов. Киназа РКВ способна ингибировать апоптоз кардиомиоцитов (прямое ингибирование каспазы-9, стимулирует экспрессию и транслокацию GLUT-4 с последующим повышением поглощения глюкозы кардиомиоцитами) и улучшать функциональное состояние выживших клеток при ишемии миокарда [16, 19].

Агонисты ГПП-1Р и ингибиторы ДПП-4 способны повышать экспрессию антиоксидантного фермента гемоксигеназа-1 (HO-1) — стрессиндуцибельного фермента, ограничивающего скорость деградации гема и защищающего клетку от окислительного стресса. Некоторые исследователи связывают это с ГПП-1Р-опосредованной активацией транскрипционного фактора Nrf2 (ГПП-1Р/РКА(РКВ)/CREB/Nrf2), регулирующего экспрессию генов антиоксидантных ферментов (глутатион-





**Рис.** Пути реализации защитного действия ГПП-1 на кардиомиоциты [12, 16, 19, 22, 54].

**Примечание.** ГПП-1Р — рецептор к ГПП-1, GLUT — белок-транспортер глюкозы, Gs — G-белок, стимулирующий аденилатциклазу, АЦ — аденилатциклаза, РКА — протеинкиназа А; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, PKB — протеинкиназа В, CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа, Erk1/2 — регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1 и 2, Bcl-2 — противоапоптотический белок, bad — проапоптотический белок (блокатор Bcl-2), NF-κB — фактор транскрипции каппа-би, MPTP — высокопроницаемые митохондриальные поры, HO-1 — гемоксигеназа-1.

S-трансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, гемоксигеназы-1 и др.) [16, 49].

Ряд авторов предполагает, что кардиопротективные эффекты ГПП-1, возможно, обусловлены улучшением утилизации глюкозы под его влиянием (см. рис.). Так, при внесении ГПП-1 в культуру клеток кардиомиоцитов происходит метаболический сдвиг в сторону увеличения захвата глюкозы клетками. При этом катаболизм жирных кислот в этих клетках снижается (-15%), а глюкозы, наоборот, увеличивается (+14%). Метаболизм глюкозы смещается в сторону бескислородного ее расщепления, что является свидетельством противогипоксического компонента кардиопротективного действия ГПП-1. Дальнейшее исследование на моделях ишемии-реперфузии миокарда, где сравнивали 2 зоны с/без повреждения, позволили установить, что анаэробное окисление глюкозы в большей степени активировалось в зоне ишемии, чем в интактной. Объяснение этому пока не дано, но отмечается, что этот процесс может играть ключевую роль в реализации кардиопротективного действия инкретинов [44, 45, 54, 55].

**Кардиопротективные эффекты метаболита ГПП-1**

Некоторые исследователи отводят важную роль считавшемуся ранее биологически неактивным первичному метаболиту ГПП-1(9-36)амид, который образуется при расщеплении ГПП-1. Его предполагаемые противоапоптотические эффекты реализуются посредством PI3K и ERK1/2-зависимых сигнальных путей (см. рис.) при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, при этом отмечалось улучшение сократимости левого желудочка и повышение захвата глюкозы. ГПП-1(9-36) оказывал вазодилатирующее действие, повышая образование цГМФ и оксида азота. Есть предположение, что такое действие метаболита опосредовано через взаимодействие с синтазой оксида азота [22]. Гипотеза о кардиопротективной роли метаболита ГПП-1 поддерживается не всеми исследователями: возможно, дальнейшие исследования разграничат эффекты ГПП-1 и его метаболита с выяснением точек приложения последнего.

**Влияние на артериальное давление**

Учитывая широкую экспрессию ГПП-1Р в сердечно-сосудистой системе, многие исследователи изучали влияние ГПП-1 на артериальное давление. Результаты иссле-

дования UKPDS показали, что снижение артериального давления и концентрации глюкозы в крови имеют аддитивный эффект в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при СД2. Инфузия ГПП-1 крысам сольчувствительной линии (мышинная линия Dahl: животные чувствительны к развитию гипертензии при содержании в условиях солевой диеты) замедляла развитие гипертензии, фиброза и гипертрофии миокарда, что предположительно было опосредовано натрийуретическим/диуретическим действием, не зависящим от уровня глюкозы [7, 8]. Лираглутид ослаблял ангиотензин II-индуцированную гипертензию у мышей даже при блокаде NOS, этот эффект пропал при введении анантигена — блокатора рецептора к натрийуретическому пептиду (маркер гемодинамического стресса). Установлено, что лираглутид стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида (ANP) *in vivo* и *in vitro* на изолированном сердце: это позволяет предполагать, что снижение артериального давления хотя бы частично опосредовано через ANP. Тогда как хроническое введение ГПП-1 предупреждает развитие артериальной гипертензии как в эксперименте, так и в клинических условиях [8, 56].

Метаанализ 6 клинических исследований эксенатида при СД2 (общее количество участников 2171) показал снижение артериального давления у пациентов с изначально высоким исходным уровнем ( $\geq 150$  мм рт.ст.). При этом снижение систолического артериального давления (АД) либо не зависело от динамики изменения веса тела, либо предшествовало его снижению. Снижение систолического АД в одном из 6 исследований составило 8,2 мм рт.ст. ( $p=0,01$ ), в других этот показатель был от 3 до 6,5 мм рт.ст. При этом известно, что снижение систолического АД в среднем на 5 мм рт.ст. считается клинически значимым и ассоциировано со снижением риска развития сосудистых осложнений СД [5, 8]. Близкие результаты получены в исследовании LEAD, в котором лираглутид снижал систолическое АД у испытуемых на 2,1–6,7 мм рт.ст.

Для ингибиторов ДПП-4 в клинических исследованиях отмечено незначительное влияние на артериальное давление (снижение на 2–4 мм рт.ст.) [44].

**Влияние на агрегацию тромбоцитов**

В ряде экспериментальных исследований была показана способность агонистов ГПП-1Р замедлять рост тромба и снижать агрегацию тромбоцитов. При добав-

лении эксенатида в культуру мегакариоцитов человека в клетках наблюдалось увеличение цАМФ, а также замедление агрегации тромбоцитов при добавлении к ним индукторов агрегации. В условиях *in vivo* внутривенная инъекция эксенатида приводила к замедлению тромбообразования на модели артериального тромбоза. При повторении эксперимента на животных с мутантным рецептором к ГПП-1 (Gpr1r<sup>-/-</sup>) либо мутантным геном eNOS (eNOS<sup>-/-</sup>) эксенатид не оказывал влияния на скорость образования тромба. Было выдвинуто предположение, что ГПП-1Р-опосредованное повышение секреции NO приводит к активации растворимой формы гуанилатциклазы (ГЦ), соответствующей увеличению концентрации цГМФ и реализации антиагрегантного эффекта агониста ГПП-1Р (по пути ГПП-1Р/РКА/eNOS/NO/ГЦ/цГМФ) [57, 58].

Таким образом, агонисты ГПП-1Р, помимо гипогликемического действия, воздействуют на сердечно-сосудистую систему: улучшают функциональное состояние эндотелия, незначительно снижают артериальное давление и замедляют агрегацию тромбоцитов. В условиях ишемически-реперфузионного поражения сердца инкретиномиметики оказывают кардиопротективное действие: ингибируют апоптоз кардиомиоцитов, улучшают утилизацию глюкозы и оказывают вазодилатирующее действие, улучшая кровоснабжение сердца. Это может объяснить наблюдаемое в клинических исследованиях снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, а в экспериментальных исследованиях — уменьшение зоны некроза при моделировании инфаркта миокарда и применении инкретиномиметиков.

### Заключение

Гипогликемические средства с инкретиновой активностью, прежде всего агонисты ГПП-1Р, в условиях

СД2 способны оказывать эндотелио- и кардиопротективное действие: улучшать функциональное состояние эндотелия (повышая активность eNOS), снижать воспаление сосудистой стенки (уменьшая экспрессию эндотелиоцитами молекул адгезии и макрофагами провоспалительных цитокинов), ингибировать апоптоз эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Агонисты ГПП-1Р замедляют пролиферацию ГМК и утолщение интимы-медии, а также снижают атеросклеротическое поражение сосудов.

При терапии СД2 и ожирения агонисты ГПП-1Р, помимо гипогликемического действия, вызывают умеренное снижение артериального давления, массы жировой ткани и способствуют улучшению липидного профиля. Применение агонистов ГПП-1Р в монотерапии либо их присоединение к базовой терапии при лечении СД2 может снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета благодаря плеiotропному действию инкретиномиметиков. Дальнейшие исследования, очевидно, помогут более детально раскрыть механизмы их протективного действия при лечении СД2, а также подобрать оптимальные комбинации агонистов ГПП-1Р с другими гипогликемическими препаратами.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ «ВО ВолГМУ» Минздрава России.

### Конфликт интересов

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

### ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 7th ed. [Internet]. Brussels: IDF; 2015. p. 144. [cited 2016 Dec 26] Available from: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Клинические рекомендации /* Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Клинические рекомендации*. Ed by Dedov I.I., Shestakova M.V. 7th ed. (In Russ.) Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Ссылка активна на 22.12.2016.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. 2016. — Т.19. — №2 — С.104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Saraiva F, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:142. doi: 10.1186/s12933-014-0142-7.
- Lorber D. GLP-1 Receptor Agonists: Effects on Cardiovascular Risk Reduction. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(4):238–249. doi: 10.1111/1755-5922.12000.
- Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):302–312. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01345.x.
- Eriksson L, Nystrom T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction - beyond glucose control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(1):15–25. doi: 10.1111/bcpt.12402.
- Tate M, Chong A, Robinson E, et al. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2015;172(3):721–736. doi: 10.1111/bph.12943.
- Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005;111(19):2518–2524. doi: 10.1161/01.cir.0000165070.46111.9f.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606–1616. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.
- Oyama J, Higashi Y, Node K. Do incretins improve endothelial function? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:21. doi: 10.1186/1475-2840-13-21.
- Ravassa S, Zudaire A, Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):316–323. doi: 10.1093/cvr/cvs123.
- Романцова Т.И. Ингибитор дипептидилпептидазы-IV — ситаглиптин: новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — №4 — С.22–28. [Romantsova TI. Inhibitor dipeptidylpeptidazy-IV — sitagliptin: novye vozmozhnosti terapii sakharnogo diabeta 2 tipa. *Obesity and*

- Metabolism*. 2006;(4):22–28. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-5140.
14. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1: эффекты лираглутида по данным клинических исследований // *Сахарный диабет*. — 2011. — №4 — С. 39–45. [Ametov AS, Kamynina LL. First GLP-1 analog liraglutide: the result of clinical trails on efficacy. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(4):39–45. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5815.
  15. Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии // *Фарматека*. 2016. — №5 — С. 45–50. [Kurkin DV, Volotova EV, Bakulin DA, et al. Incretin system as promising pharmacological target for hypoglycemic therapy. *Farmateka*. 2016;(5):45–50. (In Russ.)]
  16. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т.58. — №6 — С. 33–42. [Sukhareva OI, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2012;58(6):33–42. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201258633-42.
  17. Ugleholdt R. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP): From prohormone to actions in endocrine pancreas and adipose tissue. *Dan Med Bull*. 2011;58(12):B4368.
  18. Wei R, Ma S, Wang C, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):947–957. doi: 10.1152/ajpendo.00400.2015.
  19. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 // *Кардиология*. — 2014. — Т.54. — №7 — С. 92–96. [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Cardioprotective effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Kardiologiya*. 2014;54(7):92–96. (In Russ.)] doi: 10.18565/cardio.2014.7.92-96.
  20. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 16–23. [Vlasov TD, Simanenкова AV, Dora SV, Shlyakhto EV. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM7192.
  21. Zhan Y, Sun HL, Chen H, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects vascular endothelial cells against advanced glycation end products (AGEs) — induced apoptosis. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):286–291. doi: 10.12659/msm.883207.
  22. Van K, Kim KH, Cho CK, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1520–1531. doi: 10.1210/en.2009-1197.
  23. Deacon CF, Plamboeck A, Rosenkilde MM, et al. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(3):468–475. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2005.
  24. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств лечения СД 2 типа и метаболического синдрома // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №1 — С.101–109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):101–109. (In Russ.)] doi: 10.14341/dm20151101-109.
  25. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):145–158. doi: 10.1517/13543784.2016.1123249.
  26. Singh AK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Novel mechanism of actions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):753–759. doi: 10.4103/2230-8210.141319.
  27. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015;6(6):807–827. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.807.
  28. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // *Сахарный диабет*. — 2013. — №3 — С. 4–11. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):4–11. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-811.
  29. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — №2 — С. 43–49. [Spasov AA, Petrov VI, Cheplyaeva NI, Lenskaya KV. Fundamental bases of search of medicines for therapy of a diabetes mellitus type 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(2):43–49. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i2.548.
  30. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома // *Успехи физиологических наук*. — 2015. — Т.46. — №4 — С. 28–37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR 119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Usp Fiziol Nauk*. 2015;46(4):28–37. (In Russ.)]
  31. Ritter K, Buning C, Halland N, et al. G protein-coupled receptor 119 (GPR119) agonists for the treatment of diabetes: recent progress and prevailing challenges. *J Med Chem*. 2016;59(8):3579–3592. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01198.
  32. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes*. 2010;59(4):1030–1037. doi: 10.2337/db09-1694.
  33. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57(4):781–784. doi: 10.1007/s00125-013-3145-0.
  34. Green BD, Hand KV, Dougan JE, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008;478(2):136–142. doi: 10.1016/j.abb.2008.08.001.
  35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
  36. Gupta P, White WB. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(1):13–25. doi: 10.1080/14740338.2017.1239707.
  37. Ratner R, Han J, Nicewarner D, et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:22. doi: 10.1186/1475-2840-10-22.
  38. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):505–524. doi: 10.1517/14740338.2015.1006625.
  39. Avogaro A, de Kreutzenberg S, Fadini G. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2014;20(14):2387–2394. doi: 10.2174/13816128113199990474.
  40. Wang XM, Yang YJ, Wu YJ. The emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in cardiovascular protection: current position and perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(4):297–307. doi: 10.1007/s10557-013-6459-8.
  41. Ha SJ, Kim W, Woo JS, et al. Preventive effects of exenatide on endothelial dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury via KATP channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):474–480. doi: 10.1161/atvbaha.110.222653.

42. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ Res.* 2004;94(4):420–432. doi: 10.1161/01.res.0000117583.66950.43.
43. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(5):1289–1295. doi: 10.1152/ajpendo.00373.2007.
44. Cicek FA, Tokcaer-Keskin Z, Ozcinar E, et al. Di-peptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin protects vascular function in metabolic syndrome: possible role of epigenetic regulation. *Mol Biol Rep.* 2014;41(8):4853–4863. doi: 10.1007/s11033-014-3392-2.
45. Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Med Sci Monit.* 2011;17(2):BR35–41. doi: 10.12659/msm.881383.
46. Goto H, Nomiya T, Mita T, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405(1):79–84. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.131.
47. Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, et al. Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137960. doi: 10.1371/journal.pone.0137960.
48. Zhao L, Li AQ, Zhou TF, et al. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;307(12):1130–1141. doi: 10.1152/ajpcell.00151.2014.
49. Choi SH, Park S, Oh CJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by gemigliptin prevents abnormal vascular remodeling via NF-E2-related factor 2 activation. *Vascul Pharmacol.* 2015;73:11–19. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.005.
50. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One.* 2014;9(5):e97554. doi: 10.1371/journal.pone.0097554.
51. Eriksson L, Saxelin R, Röhl S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation does not affect re-endothelialization but reduces intimal hyperplasia via direct effects on smooth muscle cells in a nondiabetic model of arterial injury. *J Vasc Res.* 2015;52(1):41–52. doi: 10.1159/000381097.
52. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(12):1163–1172. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01158.x.
53. He L, Wong CK, Cheung KK, et al. Anti-inflammatory effects of exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analog, on human peripheral lymphocytes in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013;4(4):382–392. doi: 10.1111/jdi.12063.
54. Aravindhan K, Bao W, Harpel MR, et al. Cardioprotection resulting from glucagon-like peptide-1 administration involves shifting metabolic substrate utilization to increase energy efficiency in the rat heart. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130894. doi: 10.1371/journal.pone.0130894.
55. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and posts ischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(3):1106–1113. doi: 10.1124/jpet.106.100982.
56. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med.* 2013;19(5):567–575. doi: 10.1038/nm.3128.
57. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016;65(6):1714–1723. doi: 10.2337/db15-1141.
58. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Glucagon-like peptide 1 receptor activation and platelet function: beyond glycemic control. *Diabetes.* 2016;65(6):1487–1489. doi: 10.2337/db16-0014.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Тюренок Иван Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, SPIN-код: 6195-6378,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

**Бакулин Дмитрий Александрович**, ассистент, аспирант кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: [mbfdoc@gmail.com](mailto:mbfdoc@gmail.com),

SPIN-код: 3339-7228, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

**Куркин Денис Владимирович**, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: [strannik986@mail.ru](mailto:strannik986@mail.ru),

SPIN-код: 8771-1461, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

**Волотова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400001, Волгоград, ул. Пугачевская, д. 3, тел.: +7 (8442) 97-81-80, e-mail: [a-zlato@mail.ru](mailto:a-zlato@mail.ru),

SPIN-код: 1483-0915, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3916-7249>

DOI: 10.15690/vramn767

Н.В. Низяева<sup>1</sup>, Т.В. Сухачёва<sup>2</sup>, Г.В. Куликова<sup>1</sup>, М.Н. Наговицына<sup>1</sup>, Н.Е. Кан<sup>1</sup>, О.Р. Баев<sup>1</sup>,  
С.В. Павлович<sup>1</sup>, Р.А. Серов<sup>2</sup>, А.И. Щёголев<sup>1</sup>, Р.А. Полтавцева<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева,  
Москва, Российская Федерация

## Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона

**Обоснование.** В настоящее время строма ворсин хориона является доступным материалом для получения и последующего культивирования мезенхимальных стромальных клеток (МСК). В связи с развитием персонализированной медицины предпринимаются попытки культивирования аутологичных МСК из плаценты для лечения различных заболеваний матери и плода. **Цель исследования:** оценить возможность выделения и использования ткани плаценты для получения мезенхимальных стромальных клеток. **Методы.** Настоящее исследование было проведено на образцах плацент от 45 беременных женщин в возрасте 27–38 лет, на сроке гестации 36–40 нед, подвергнутых оперативному родоразрешению. В основную группу были включены 30 женщин, дети которых родились с врожденными пороками развития (ВПР). Группу сравнения составили 15 пациенток с физиологическим течением беременности без пороков развития. На серийных парафиновых срезах было выполнено гистологическое (окраска гематоксилином и эозином), а также иммуногистохимическое исследование с применением первичных моноклональных антител к МСК CD90 (1:25; Abcam, Великобритания), CD105 (1:500; Abcam, Великобритания), CD44 (1:25; Dako, Дания), CD73 (1:200, Abcam, Великобритания). Кроме того, 15 образцов были исследованы с применением трансмиссионной электронной микроскопии (Philips/FEI Corporation, Eindhoven, Голландия). Количественная оценка интенсивности окрашивания была проведена в клетках стромы промежуточных ворсин с помощью программы обработки изображений NIS-Elements (Czech Republic) для микроскопа Nikon Eclipse 80i. При сравнении средних величин нами использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости различий между группами был принят равным  $<0,05$ . **Результаты.** В результате гистологического исследования образцов, окрашенных гематоксилином и эозином, было отмечено значительное фиброзирование стромы, отставание развития ворсинчатого дерева ворсин плаценты в группе с ВПР ( $p < 0,01$ ). При иммуногистохимическом исследовании в стромах стволовых и промежуточных ворсин хориона не выявлено значимого различия между группами в интенсивности окрашивания CD73+, CD90+ и CD44+ клеток ( $p > 0,05$ ). При анализе экспрессии CD105 в стромах промежуточных ворсин определялось значимое снижение окрашивания в группе ВПР ( $0,058 \pm 0,0049$ ) в отличие от группы сравнения ( $0,088 \pm 0,0039$ ) ( $p < 0,05$ ). При электронной микроскопии обнаружено, что интерстициальные клетки стромы ворсин при ВПР имели фибробластическую дифференцировку. **Заключение.** Таким образом, для получения клеточной культуры необходимо исключать образцы плацент от пациенток сотягощенным акушерском анамнезом, патологией матери и плода. При врожденной патологии плода выделять из плаценты для культивирования МСК нецелесообразно, и следует, вероятно, воспользоваться донорскими клетками. При выборе образца для культивирования следует ориентироваться на морфологическое строение плаценты.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, культивирование клеток, мезенхимальные стромальные клетки, плацента, строма ворсин хориона, фибробласты.

**(Для цитирования:** Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Куликова Г.В., Наговицына М.Н., Кан Н.Е., Баев О.Р., Павлович С.В., Серов Р.А., Щёголев А.И., Полтавцева Р.А. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):76–83. doi: 10.15690/vramn767)

### Обоснование

Ворсинчатое дерево плаценты доношенного срока гестации при физиологическом течении беременности представлено разными типами ворсин (стволовые, промежуточные и терминальные), выполняющих разную функцию и отличающихся количеством стромы, а также различной степенью васкуляризации [1]. Стволовые ворсины образуют каркас ворсинчатого дерева, при этом основную функцию газообмена осуществляют терминальные ворсины с минимальным количеством стромы и тонкими синцитио-капиллярными мембранами, через которые происходит газообмен [1, 2]. В стромах ворсин хориона среди мезенхимальных стромальных клеток (МСК) присутствует популяция мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, сохраняющих потенциал к развитию в одном или разных направлениях. В настоящее время МСК используются для экспериментальных моделей, а также при лечении ряда заболеваний, не поддающихся

традиционным методам лечения [3]. Ряд исследователей считает, что для клеточной терапии лучше использовать аутологичные клетки [4], получая их путем культивирования из пуповинной крови, жировой ткани, а также плаценты. Наиболее доступным материалом для получения МСК является ткань плаценты [3–5].

Настоящее пилотное исследование направлено на анализ морфологических особенностей мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона при патологии плода.

**Цель исследования:** оценить возможность выделения и использования ткани плаценты для получения мезенхимальных стромальных клеток.

### Методы

#### Дизайн исследования

Выполнено моноцентровое нерандомизированное одномоментное исследование.

**Критерии соответствия****Критерии включения в исследование:**

- в основную группу: образцы плацент, полученные от женщин после кесарева сечения, у которых родились дети с врожденными аномалиями развития;
- в группу сравнения: образцы плацент, полученные от женщин с физиологически протекающей беременностью после оперативного родоразрешения по поводу симфизита, миопии тяжелой степени, а также при наличии рубца на матке после ранее выполненных операций кесарева сечения.

**Критерии исключения:**

- для обеих групп: самопроизвольные роды, тяжелая экстрагенитальная и акушерская патология;
- для группы сравнения: отсутствие соматической и акушерской патологии родильниц и патологии новорожденного.

**Условия проведения**

Настоящее исследование проведено на базе одного специализированного медицинского научного учреждения ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

**Продолжительность исследования**

Исследование проводилось с июня 2016 по октябрь 2016 г.

**Исходы исследования****Основной исход исследования**

В настоящем исследовании был проведен анализ интенсивности иммуногистохимической реакции по сте-

пени выраженности коричневого окрашивания; посредством трансмиссионной электронной микроскопии были изучены форма, размеры, количество органелл мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона.

**Дополнительный исход исследования**

Посредством изучения гистологических микропрепаратов проведен анализ морфологических признаков, характерных для плацент от женщин, родивших детей с врожденными пороками развития.

**Методы регистрации исходов**

Образцы плацент, полученные в результате оперативных родов, были исследованы с помощью гистологического (с использованием окраски гематоксилином и эозином), ультраструктурного (посредством трансмиссионной электронной микроскопии) и иммуногистохимического методов анализа.

Продукты положительной иммуногистохимической реакции выявлялись в виде коричневого окрашивания клеток. Количественная оценка интенсивности окрашивания была проведена в клетках стромы промежуточных ворсин с помощью программы обработки изображений NIS-Elements Advanced Research 3.2 program (Laboratory Imaging LTD, Чехия) для микроскопа Nikon Eclipse 80i в условных единицах. Мезенхимальные клетки стромы были изучены и измерены посредством трансмиссионного микроскопа. При анализе гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявляемый признак считался положительным, если был отмечен более чем в 3 полях зрения при анализе 10 полей при увеличении микроскопа  $\times 100$ . Выраженность признака не учитывалась.

N.V. Nizyaeva<sup>1</sup>, T. V. Sukhacheva<sup>2</sup>, G. V. Kulikova<sup>1</sup>, M. N. Nagovitsyna<sup>1</sup>, N. E. Kan<sup>1</sup>, O. R. Baev<sup>1</sup>,  
S. V. Pavlovich<sup>1</sup>, R. A. Serov<sup>2</sup>, A. I. Shchegolev<sup>1</sup>, R. A. Poltavtseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Morphological Features of Mesenchymal Stroma Cells of Chorionic Villi

**Background:** Nowadays autologous mesenchymal placental stromal cells (MSCs) may use to treat for various diseases both of the mother and the child. Stroma of the placenta villi is appropriated origin for cell culture isolation. **Aim** of the study was to evaluate the possibility for selection and use of placental tissue for mesenchymal stromal cells. **Materials and methods:** The present study was based on 45 placental samples of women aged 27–38 yy. who underwent surgical delivery at 36–40 weeks of gestation. 30 of these women have been enrolled in the basic group including children with congenital abnormalities (CA). The comparison group consisted of 15 patients with physiological pregnancy. We performed histological examination (with hematoxylin and eosin staining), immunohistochemical examination (with use monoclonal antibodies CD90 (1:25; Abcam, UK), CD105 (1:500; Abcam, UK), CD44 (1:25; Dako), CD73 (1:200, Abcam, UK), and electron microscopy (by microscope Philips/FEI Corporation, Eindhoven, Holland). Eclipse 80i microscope (Nikon Corporation, Japan) was used to examine the immunohistochemical reactions as a brown staining. The evaluation of the intensity of reaction was conducted by NIS-Elements Advanced Research 3.2 program (Czech Republic). Student's *t*-test and analysis of variance were used to compare the mean values. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results:** Interstitial cells of the stroma of the villi with CA had fibroblastic differentiation as revealed degenerative changes of the cells. The histologic examination with hematoxylin and eosin staining revealed significant fibrosis of the stroma of the placenta villi in CA group ( $p < 0.01$ ). Immunohistochemical study of stem and intermediate chorionic villi revealed no significant differences in staining of CD44+, CD90+, CD73+, and CD105+ cells if compared to the control group ( $p > 0.05$ ). Although CD105 expression was significantly lower in the CA group ( $0.058 \pm 0.0049$ ) than in the control group ( $0.088 \pm 0.0039$ ) ( $p < 0.05$ ). However, electron microscopy detected the villi interstitial stromal cells with fibroblastic differentiation in CA group. **Conclusions:** Thus, it is necessary to exclude placenta with obstetrical history, somatic, and congenital pathology of the mother and the child when selecting the placental cell culture. Moreover, choosing a sample the morphological structure of the placenta should be taken into consideration. However, congenital malformations of the fetus, pathology of the mother cultivate mesenchymal stromal cells of placentas is inappropriate and should be taken advantage of the donor cells.

**Key words:** culturing cells, mesenchymal stromal cells, placenta, congenital fetal malformations, chorionic villi stroma, fibroblasts.

**(For citation:** Nizyaeva NV, Sukhacheva TV, Kulikova GV, Nagovitsyna MN, Kan NE, Baev OR, Pavlovich SV, Serov RA, Shchegolev AI, Poltavtseva RA. Morphological Features of Mesenchymal Stroma Cells of Chorionic Villi. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):76–83. doi: 10.15690/vramn767)

После макроскопического изучения последов из центральной зоны каждой плаценты вырезали фрагменты ткани размерами 1×1 см, толщиной 0,3 см, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч. На серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм было выполнено гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином), на парафиновых срезах, расположенных на стеклах Superfrost plus (Menzel, Braunschweig, Германия), — иммуногистохимическое исследование с применением первичных моноклональных антител к CD90 (1:25; Abcam, Великобритания), CD105 (1:500; Abcam, Великобритания), CD44 (1:25; Dako, Дания), CD73 (1:200, Abcam, Великобритания). Демаскировка антигена проводилась в микроволновой печи при мощности 600 Вт с использованием цитратного буфера (Spring Bioscience, США; рН 6,0). Для подавления активности эндогенной пероксидазы срезы были при комнатной температуре инкубированы в 3% растворе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ready-to use, Spring Bioscience, США) в течение 10 мин. Отмывание срезов производилось трижды фосфатно-солевым буферным раствором (PBS, рН 7,6) по 5 мин каждое. Неспецифическое окрашивание блокировалось раствором Protein Block (Spring Bioscience, США). В качестве вторичных антител использована смесь противомышиных и противокроличьих антител со стрептавидин-биотиновым комплексом (SBK Kit Dako, Дания). Для трансмиссионной электронной микроскопии через 2–5 мин после кесарева сечения были взяты фрагменты плаценты размером 1 мм<sup>3</sup>, которые фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида и 1% параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), дофиксировали в 1,5% растворе OsO<sub>4</sub>, обезвоживали, заливали в арадит. Полутонкие срезы были окрашены по методу ШИК (реактив Шиффа) с докраской метиленовым синим [6]. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа Philips CM100 (Philips/FEI Corporation, Eindhoven, Голландия). Для проведения отрицательного контроля образцы исследуемых срезов подвергались стандартной иммуногистохимической процедуре без инкубации с первичными антителами.

### Этическая экспертиза

Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациентки. Решением комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было принято решение об отсутствии необходимости в проведении этической экспертизы в связи с особенностями протокола исследования (протокол заседания комитета № 6 от 09.06.2016).

### Статистический анализ

#### Методы расчета выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался

#### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных проведена в пакете программ Statistica for Windows v. 8. Проверку нормальности распределения исходных данных осуществляли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные по иммуногистохимическому анализу представлены как среднее значение (М) и стандартное отклонение (±S). При сравнении средних величин использовался *t*-критерий Стьюдента, для сравнения дан-

ных, полученных для разных групп, — точный критерий Фишера. Различия оценивались как статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Участники исследования

Исследование было проведено на образцах плацент от 45 женщин в возрасте от 27 до 38 лет (средний возраст 34±2,3 года) на сроке гестации 36–40 нед. Основную группу составили образцы плацент (n=30), полученные от женщин, у которых дети родились с врожденными пороками развития: дефекты межжелудочковой перегородки, формирование атриовентрикулярного канала, anomальное отхождение коронарных магистральных сосудов сердца — 12 случаев; мультикистоз почек, подковообразная почка, гипоплазия почек, экстрофия мочевого пузыря — у 7; экстралобарный секвестр легкого, гипоплазия легких — у 3; рудиментарная матка, гипоспадия головки полового члена, крипторхизм — у 5; атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника — у 3; деформация конечностей, позвоночного столба — у 7; диафрагмальная грыжа — у 2; кроме того, в 2 случаях были выявлены дисморфии лицевого скелета. При цитогенетическом анализе во время беременности определялся нормальный кариотип. Группу сравнения составили образцы плацент (n=15) от родильниц с физиологическим течением беременности без пороков развития матери и плода.

### Результаты гистологического исследования

При гистологическом исследовании микропрепаратов плацент, окрашенных гематоксилином и эозином, от женщин с физиологической беременностью доношенного срока определялось нормально капилляризованное ворсинчатое дерево с балансом зрелых промежуточных и терминальных ворсин, незрелые промежуточные ворсины представлены в виде мелких скоплений (рис. 1). Строение ворсинчатого дерева соответствовало сроку гестации, при этом воспалительных изменений, признаков нарушения кровообращения не отмечено (см. рис. 1 А–Г). Однако в некоторых промежуточных ворсинах был отмечен фиброз стромы (строма плотная с отложением глыбок коллагена), а также сниженное количество кровеносных сосудов.

При гистологическом исследовании и анализе полутонких срезов плацент пациенток с врожденными пороками развития выявлено значительное фиброзирование стромы ворсин (рис. 2 А–Г). Отмечено отложение коллагена в подавляющем количестве ворсин (рис. 2 Д, Е) как в центре нитевидной структуры, так и под синцитием, что обуславливало утолщение гемоплацентарного барьера и нарушение васкуляризации ворсинчатого дерева. В препаратах плацент этой группы преобладал неразветвленный тип ангиогенеза, представленный скоплением мелких нитевидных терминальных ворсин с длинными широкими капиллярными петлями; отмечены большие скопления незрелых промежуточных ворсин с очаговой интенсивной капилляризацией поверхностного отдела; наблюдалось отставание развития ворсинчатого дерева от сроков гестации (табл.), отмечались также бессосудистые ворсины, число синцитиальных узелков (синцитиальных почек) было снижено. Наряду с этим присутствовали участки с большим количеством синцитиальных узелков, ворсины с разветвленным типом ангиогенеза. В строме

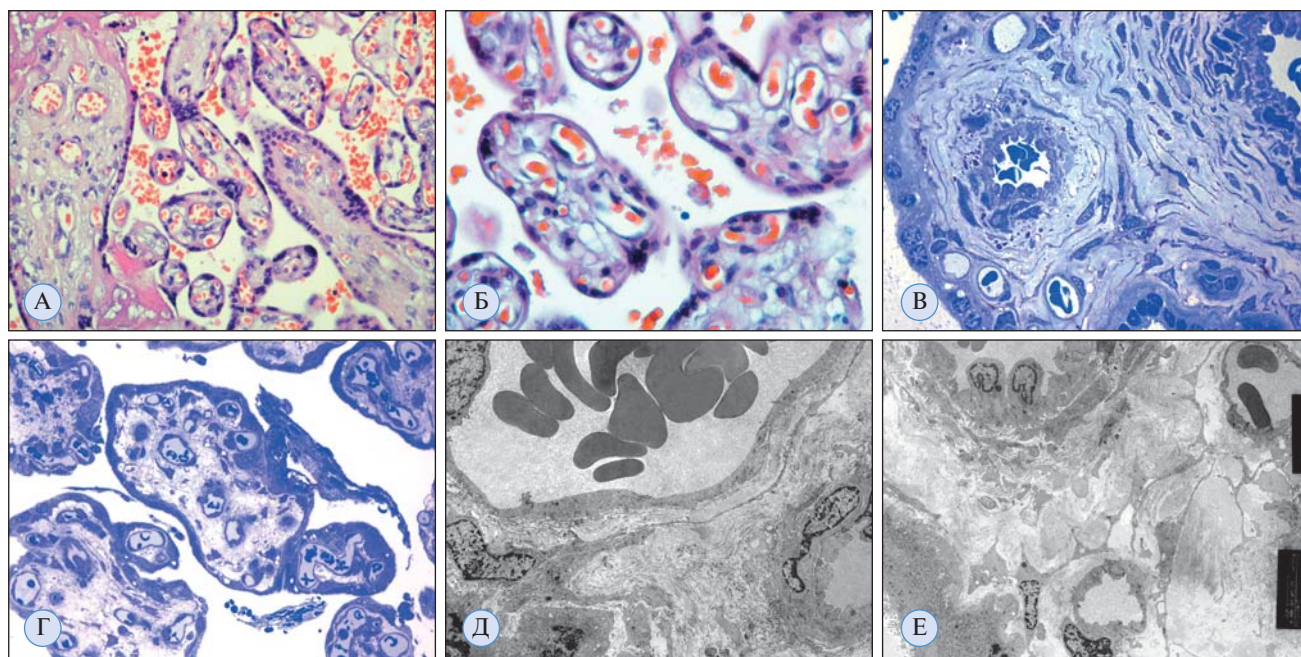


Рис. 1. Ворсинчатое дерево плаценты пациенток с физиологическим течением беременности

*Примечание.* А — ворсинчатое дерево плаценты; Б — промежуточные и терминальные ворсины; В — промежуточные ворсины; Г — стволовая ворсина (концентрическое расположение фибробластов и миофибробластов в адвентиции мелкой артерии); Д, Е — интерстициальные веретеновидные клетки (телоцит) стромы зрелой промежуточной ворсины с длинными тонкими отростками (длинные тонкие отростки разветвляются и окружают капилляры). А — окраска гематоксилином-эозином,  $\times 100$ ; Б —  $\times 200$ ; В–Е — полутонкие срезы, окрашенные реактивом Шиффа с докраской метиленовым синим; В, Г —  $\times 400$ , Д —  $\times 600$ ; Д, Е — ультратонкие срезы,  $\times 3800$ .

ворсин было обнаружено увеличенное количество макрофагов, слабая рассеянная инфильтрация лимфоцитами (см. рис. 2 Г; табл.).

### Результаты электронной микроскопии

На ультраструктурном уровне в строме ворсин хориона контрольной группы имели место веретеновидные и звездчатые клетки с длинными тонкими ветвящимися отростками толщиной  $0,23 \pm 0,08$  мкм, посредством которых они контактировали друг с другом. Отростки клеток образовывали сеть и в зависимости от типа ворсины либо ограничивали пространство формирующегося кровеносного сосуда (в незрелых промежуточных ворсинах), либо располагались рядом с кровеносным сосудом (в зрелых

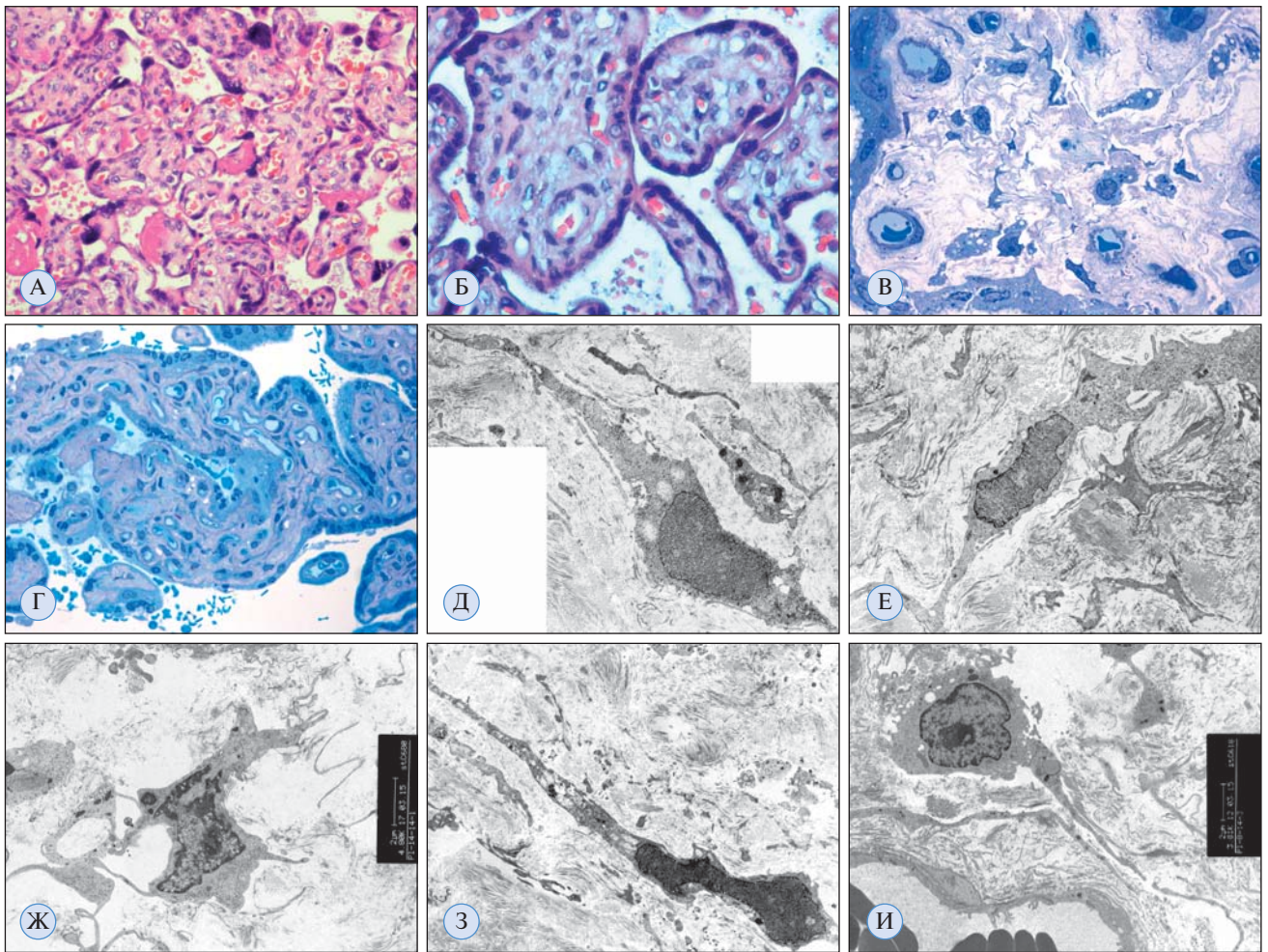
промежуточных ворсинах) (см. рис. 1 Д). Ядра мезенхимальных клеток окружал тонкий слой цитоплазмы, в которой различали цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, немногочисленные митохондрии (см. рис. 1 Е). Следует отметить, что в строме некоторых промежуточных ворсин при физиологическом течении беременности мезенхимальные клетки стромы ворсин трансформировались в фибробласты: наблюдались увеличенный объем цитоплазмы, повышенное количество цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, диаметр отростков превышал 1,1 мкм. В терминальных ворсинах мезенхимальных клеток в строме не отмечено. В медию крупных сосудов стволовых ворсин (стволовые ворсины составляют каркас плаценты) группы физиоло-

Таблица. Морфологические характеристики плаценты при пороках развития плода

Признак*	Группа		P
	ВГР (%) n=30	К (%) n=16	
Преждевременное созревание ворсинчатого дерева	10	0	0,267
Отставание развития ворсинчатого дерева	73	0	0,000
Преобладание разветвленного типа ангиогенеза	10	0	0,267
Преобладание неразветвленного типа ангиогенеза	66	14	0,001
Фиброзирование стромы промежуточных ворсин	90	14	0,0005
Присутствие бессосудистых ворсин	86	26	0,001
Отек ворсин	26	0	0,022
Наличие афункциональных зон со спавшимися капиллярами ворсин	76	20	0,005
Кисты хориальной пластинки	20	0	0,063
Признаки хронического виллита**	60	0	0,000

*Примечание.* \* — признак считался положительным при анализе не менее 3 полей зрения из 10 при  $\times 100$ . \*\* — согласно классификации Redline, 2007 (представлено фокальным и мультифокальным вариантом). К — контрольная группа, ВГР — группа с врожденными пороками развития плода.





**Рис. 2.** Ворсины плаценты женщин с пороками развития плода

*Примечание.* А, Б — ворсинчатое дерево плаценты (промежуточные ворсины с наличием афункциональных зон и выраженным фиброзированием стромы); В — промежуточные ворсины; Г — присутствие повышенного количества макрофагов, единичных лимфоцитов; Д–И — тело фибробластоподобной клетки увеличено в размере, с деформированным увеличенным ядром, короткими отростками, вакуолизированной, содержащей капли жира цитоплазмой. Хорошо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум располагается около ядра и в зоне локальных расширений отростков. А, Б — окраска гематоксилином-эозином: А —  $\times 200$ , Б —  $\times 400$ ; В, Г — полутонкие срезы промежуточных ворсин, окрашенных реактивом Шиффа с докраской метиленовым синим: В —  $\times 600$ , Г —  $\times 400$ ; Д–И — ультратонкие срезы: Д —  $\times 6500$ , Е —  $\times 4800$ , Ж —  $\times 4800$ , З —  $\times 3800$ , И —  $\times 3800$ .

гической беременности можно было наблюдать концентрически расположенные клетки с отростками толщиной от  $0,23 \pm 0,1$  мкм (см. рис. 1 Г). В указанном типе клеток отмечены ультраструктурные признаки как фибробластов, так и гладкомышечных клеток.

#### Результаты иммуногистохимического исследования

При иммуногистохимическом исследовании в строме стволых и промежуточных ворсинах хориона в группе с врожденными пороками развития визуализировались клетки, экспрессирующие CD90, CD44, CD73, CD105. В строме промежуточных ворсин при анализе CD105 имели место значимые отличия в виде снижения интенсивности окрашивания мезенхимальных клеток стромы в группе с врожденными пороками развития ( $0,058 \pm 0,0049$ ) в отличие от группы сравнения ( $0,088 \pm 0,0039$ ) ( $p < 0,05$ ), а также имела место тенденция к снижению окрашивания CD44 ( $p = 0,069$ ). Наряду с этим достоверного различия в количественном анализе интенсивности окрашивания по сравнению с физиологической нормой для CD73 и CD90 не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Однако при электронной микроскопии в образцах плацент группы с врожденными пороками развития отме-

чены депозиты коллагена как в центре, так и под синцитием подавляющего количества ворсин, что вызывало их деформацию, нарушение васкуляризации ворсинчатого дерева, а также утолщение гематоплацентарного барьера. В строме промежуточных ворсин хориона присутствовали деформированные, увеличенные в размерах клетки, сходные с фибробластами, с укороченными утолщенными отростками, с нарушением контактов друг с другом и другими клетками, с крупными гиперхромными ядрами, вакуолизированной цитоплазмой и наличием липидных капель (рис. 2 Д–И).

#### Обсуждение

##### Резюме основного результата исследования

В результате исследования в образцах ткани плаценты в группе с врожденными пороками развития отмечены значительное фибрирование стромы ворсин, наличие бессосудистых ворсин, отставание развития ворсинчатого дерева ворсин плаценты, повышенная инфильтрация стромы макрофагами и лимфоцитами ( $p < 0,01$ ). При электронной микроскопии обнаружено, что интерстициальные

клетки группы с врожденными пороками развития имели фибробластическую дифференцировку. Наряду с этим при анализе маркеров CD73, CD90 и CD44 значимого различия в интенсивности окрашивания клеток по сравнению с группой контроля не выявлено ( $p > 0,05$ ); анализ CD105 показал достоверное снижение окрашивания ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение основного результата исследования

Все ворсины плаценты снаружи выстланы синцитиотрофобластом и омываются материнской кровью, внутри стромы ворсин расположены сосуды, по которым течет кровь плода. В строме ворсин присутствуют мезенхимальные клетки, составляющие ее каркас. Ввиду отсутствия единой терминологии и классификации клетки стромы незрелых промежуточных ворсин называли ретикулярными клетками [7], фетальными фибробластами, фетальной мезенхимой [2, 8], юкстгемангиобластными [7], фибробластоподобными клетками [2, 9]; клетки стромы стволых ворсин — миофибробластами [10, 11]. В последнее время появились отдельные работы, свидетельствующие о наличии в структурах плаценты так называемых телочитов [12–14].

Телочиты впервые описаны в стенке кишки как фибробластоподобные веретеновидные клетки, обладающие пейсмейкерной активностью, что обуславливает сокращение гладкомышечных клеток; предполагается, что в плаценте они, вероятно, регулируют сосудистый тонус [13, 15]. В работе L. Suciú и соавт. описаны телочиты в плаценте как клетки веретеновидной /звездчатой формы с ядром, окруженным тонким слоем цитоплазмы, 2–3 длинными тонкими отростками (диаметром 0,1–0,5 мкм), которыми они контактируют друг с другом и с другими клетками [12]. Кроме того, ранее нами было отмечено, что телочиты тесно связаны с ангиогенезом ворсинчатого дерева: в незрелых промежуточных ворсинах они ограничивают пространство формирующегося сосуда, а их повреждение вызывает снижение ангиогенеза и фиброзирование стромы [14]. Наличие фибробластической дифференцировки телочитов в строме ворсин плаценты при физиологической беременности свидетельствует о том, что телочиты стромы ворсин хориона обладают достаточной пластичностью, значительно меняясь под действием ряда факторов, в том числе гипоксии, оксидативного стресса, трансформируясь в фибробласты при увеличении концентрации провоспалительных цитокинов [14, 15]. В литературе описана способность телочитов регулировать ангиогенез и трансформироваться в фибробласты [16], что в свою очередь может представлять часть запрограммированного механизма при беременности плодом с аномалиями и патологией развития, при этом фиброзирование стромы ворсин, обуславливающее снижение ангиогенеза, может стать причиной плацентарной недостаточности и гибели плода. Кроме того, наличие слабой рассеянной инфильтрации лимфоцитами увеличенным количеством макрофагов может быть расценено как проявление хронического виллита, часто наблюдаемого при иммунном конфликте матери и плода [17, 18].

В строме ворсин плаценты менее 0,1% составляют мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, являющиеся недифференцированными мезенхимальными клетками, сохраняющие потенциал к развитию в одном или разных направлениях [2, 3, 5]. Считается, что наиболее специфичными маркерами мезенхимальных стволых клеток для выделения в культуре являются CD90, CD73, CD105, CD44 [5]. Учитывая, что морфология клеток может подвергаться изменениям в клеточной культу-

ре, то не всегда можно точно определить клеточную принадлежность (миофибробласты, фибробласты, телочиты, перичиты). Телочиты экспрессируют маркеры стволых клеток (C117, CD44, nestin, vimentin и др.) [13, 15] и, вероятно, могут являться частью клеток «нулевого» пассажа. Наряду с этим попытки культивирования образцов плаценты с гистологическими изменениями, в частности образцы плаценты с фиброзированной стромой ворсин, показали, что выход клеток в культуру крайне низкий, а в ряде случаев получить даже «нулевой» пассаж культуры не представлялось возможным [16].

Известно, что в опухолях различной локализации присутствуют клетки, экспрессирующие CD105, CD90, CD73 [19, 20]. Кроме того, в последнее время выполнен ряд работ, направленных на редактирование генома стволых клеток: в частности, A. Mark и соавт. опубликовали исследование по редактированию генома стволых клеток при серповидно-клеточной анемии [21], что свидетельствует о том, что *только* экспрессия иммуногистохимических маркеров не может являться единственным критерием для оценки функционального состояния стволых клеток; вероятно, на эти показатели влияет большее количество факторов. Малый выход клеток при культивировании из образцов ворсин хориона с наличием фиброзированной стромы может быть объяснен, в частности, «замуровыванием» клеток среди депозитов коллагена и нарушением их трофики. В нашем исследовании в строме ворсин в образцах плацент группы с врожденными пороками развития клеток с признаками телочитов не определялось.

Можно предположить, что телочиты являются регуляторами роста и дифференцировки ворсинчатого дерева, а в плаценте группы с врожденными пороками развития плода этот резерв значительно уменьшен или поврежден, что может влиять на функциональную активность стволых клеток. Появление бессосудистых ворсин в оптически плотной гиперклеточной строме промежуточных ворсин с выраженным склерозом, сниженным ангиогенезом получило название фетальной васкулопатии [2, 22], что может быть вероятной причиной плацентарной недостаточности и внутриутробной задержки роста плода.

### Ограничение исследования

В настоящем исследовании группа с врожденными пороками развития была достаточно гетерогенной: не всегда можно было исключить хромосомную патологию. Хотя при цитогенетическом анализе во время беременности и определялся нормальный кариотип, тем не менее не следует пренебрегать и мозаичными формами хромосомных и генетических нарушений [23], которые часто остаются нераспознанными. Для их идентификации необходимо определение кариотипа разных тканей, а не только кариотипа лейкоцитов крови, как это делается согласно стандартной методике. Известно, что несоответствие кариотипа плаценты и кариотипа плода наблюдается до 5% случаев [23]. Нами были описаны случаи хромосомного мозаицизма даже у однояйцевых близнецов, в том числе у плодов из монохориальной триамниотической тройни [24]. Тканевой хромосомный мозаицизм плода и плаценты может быть нераспознанной причиной осложнений течения беременности, в том числе внутриутробной задержки роста плода [23, 25]. Морфологические изменения клеток стромы ворсин хориона образцов плаценты от матери с удвоением матки свидетельствуют о гораздо более тесных взаимовлияниях системы мать–плацента–плод.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлены гистологические и ультраструктурные изменения плаценты при врожденных пороках развития плода: нарушение формирования ворсинчатого дерева плаценты преимущественно в виде задержки или ускорения созревания (относительно срока гестации), снижение васкуляризации ворсин и усиление фиброзирование стромы, значительные вариации размеров и формы интерстициальных клеток, длины и формы их цитоплазматических отростков, степени дистрофических изменений клеток, что является структурной основой нарушения взаимодействия в системе плацента—плод. Однако при врожденных пороках развития плода и матери выделять мезенхимальные стромальные клетки из плаценты у таких пациентов нецелесообразно, и следует воспользоваться клетками донора. Для получения клеточной культуры необходимо тщательно подбирать плаценты, исключая образцы плацент с отягощенным акушерским анамнезом, соматической и врожденной патологией матери и плода. Вероятно, применения аутоклеток, культивируемых из других источников (например, из пуповинной крови), требует дополнительного изучения.

Таким образом, источником для культивирования мезенхимальных стромальных клеток ворсинчатого дерева плаценты является строма промежуточных и стволовых

ворсин плаценты. Исключение патологических изменений ворсинчатого дерева определяет необходимость проведения гистологического исследования образцов плаценты, что позволит отобрать образцы с патологическими изменениями, непригодные для культивирования.

### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-25-00179.

### Конфликт интересов

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

### Выражение признательности

Красному Алексею Михайловичу, руководителю лаборатории цитологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России за консультационную помощь в проведении иммуногистохимического исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. *Морфология плаценты*. — М.; 2010. — 48 с. [Shchegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA. *Morfologiya platsenty*. Moscow; 2010. 48 p. (In Russ).]
2. Benirschke K, Burton GJ, Waergen RN, eds. *Pathology of human placenta*. 6th ed. New York (NY): Springer; 2012. 941 p. doi: 10.1007/978-3-642-23941-0.
3. Полтавцева Р.А., Бобкова Н.В., Самохин А.Н., Сухих Г.Т. Влияние трансплантации мультипотентных мезенхимальных и нейтральных стволовых клеток человека на память мышей с нейродегенерацией альцгеймеровского типа / Материалы II Национального конгресса по регенеративной медицине. Москва, 3–5 декабря 2015. — С. 148–149. [Poltavtseva RA, Bobkova NV, Samokhin AN, Sukhikh GT. Vliyanie transplantatsii mul'tipotentnykh mezenkhimal'nykh i neiral'nykh stvolovykh kletok cheloveka na pamyat' myshei s neurodegeneratsiei al'tsgeimerovskogo tipa. (Congress proceedigs) II national congress on regenerative medicine; 2015 Dec 3–5; Moscow. p. 148–149. (In Russ).] Доступно по: [http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_nkrm2015.pdf](http://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_nkrm2015.pdf). Ссылка активна на 12.12.2016.
4. Romanov YA, Balashova EE, Volgina NE, et al. Optimized protocol for isolation of multipotent mesenchymal stromal cells from human umbilical cord. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;160(1):148–154. doi: 10.1007/s10517-015-3116-1.
5. Rylova YV, Milovanova NV, Gordeeva MN, Savilova AM. Characteristics of multipotent mesenchymal stromal cells from human terminal placenta. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;159(2):253–257. doi: 10.1007/s10517-015-2935-4.
6. Сухачева Т.В., Егорова И.Ф., Серов Р.А. Морфологические особенности миокарда правого предсердия больных ишемической болезнью сердца // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН: Сердечно-сосудистые заболевания*. — 2005. — Т.6. — №5 — С. 13–19. [Sukhacheva TV, Egorova IF, Serov RA. Morfologicheskie osobennosti miokarda pravogo predserdiya bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Serdchno-sosudistye zabolovaniya: Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2005;6(5):13–19. (In Russ).]
7. King BF. Ultrastructural and differentiation of stromal and vascular components in early macaque placental villi. *Am J Anat*. 1987;178(1):30–44. doi: 10.1002/aja.1001780105.
8. Challier JC, Galtier M, Kacemi A, Guillaumin D. Pericytes of term human foeto-placental microvessels: ultrastructure and visualization. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*. 1999;45(1):89–100.
9. Castellucci M, Kaufmann P. A three-dimensional study of the normal human placental villous core: II. Stromal architecture. *Placenta*. 1982;3(3):269–285. doi: 10.1016/s0143-4004(82)80004-0.
10. Feller AC, Schneider H, Schmidt D, Parwaresch MR. Myofibroblast as a major cellular constituent of villous stroma in human placenta. *Placenta*. 1985;6(5):405–415. doi: 10.1016/s0143-4004(85)80017-5.
11. Kohlen G, Kertschanska S, Demir R, Kaufmann P. Placental villous stroma as a model system for myofibroblast differentiation. *Histochem Cell Biol*. 1996;105(6):415–429. doi: 10.1007/bf01457655.
12. Suci L, Popescu LM, Gherghiceanu M, et al. Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. *Cells Tissues Organs*. 2010;192(5):325–339. doi: 10.1159/000319467.
13. Низяева Н.В., Щеголев А.И., Марей М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмекерные клетки // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №7–8 — С. 17–24. [Nizyaeva NV, Marei MV, Sukhikh GT, Shchegolev AI. Interstitial pacemaker cells. 2014;69(7–8):17–24. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(7–8):17–24. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i7-8.1105.
14. Nizyaeva N, Sukhacheva T, Kulikova G, et al. Ultrastructure features of placenta villi in cases of preeclampsia. *Virchows Arch*. 2016;469(Suppl 1):S184.
15. Popescu LM, Nicolescu MI. Chapter 11 - *Telocytes and stem cells*. In: Goldenberg RCS, de Carvalho ACC, editors. *Resident stem cells regenerative therapy*. Elsevier Inc: Academic Press; 2013. pp. 205–231.
16. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García PM, et al. Telocytes as a source of progenitor cells in regeneration and repair through granulation tissue. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11(5):395–403. doi: 10.2174/1574888X10666151001115111.

17. Низяева Н.В., Наговицына М.Н., Куликова Г.В., и др. Условия получения образцов ткани плаценты для культивирования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2016. — Т. 162. — № 10 — С. 500–506. [Nizyaeva NV, Nagovitsyna MN, Kulikova GV, et al. The conditions taking samples from placenta tissue for following cultivation of multipotent mesenchymal stromal cells. *Bull Eksp Biol Med*. 2016;162(10):500–506. (in Russ)].
18. Kim MJ, Romero R, Kim CJ, et al. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the fetomaternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2009;182(6):3919–3927. doi: 10.4049/jimmunol.0803834.
19. Gao Z, Dong K, Zhang H. The roles of CD73 in cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:460654. doi: 10.1155/2014/460654.
20. Kumar A, Bhanja A, Bhattacharyya J, Jaganathan BG. Multiple roles of CD90 in cancer. *Tumour Biol*. 2016;37(9):11611–11622. doi: 10.1007/s13277-016-5112-0.
21. Mark A, DeWitt MA, Magis W, Bray NL, et al. Selection — free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med*. 2016;8(360):360ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9336.
22. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439–1446. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.025.
23. Андропова Н.В., Зарецкая Н.В., Ходжаева З.С., и др. Патология плаценты при хромосомных аномалиях у плода // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — №3 — С. 4–8. [Andronova NV, Zaretskaya NV, Khodzhaeva ZS, et al. Placental pathology in fetal chromosome abnormalities. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2014;(3):4–8. (In Russ).]
24. Зарецкая Н.В., Муравенко О.В., Низяева Н.В., и др. Соматический тканевой хромосомный мозаицизм у монозиготной тройни в сочетании с ранней преэклампсией // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — №7 — С. 111–118. [Zaretskaya NV, Muravenko OV, Nizyaeva NV, et al. Somatic tissue chromosomal mosaicism in monozygotic triplets concurrent with early pre-eclampsia. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2016;(7):111–118. (In Russ).] doi: 10.18565/aig.2016.7.111-118.
25. Туманова У.Н., Низяева Н.В., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Роль патологии плаценты в развитии перинатальной смерти от врожденных аномалий / Сборник тезисов Всероссийской конференции: «Мать и дитя». Москва, 27–30 сентября, 2016. — С. 107–108. [Tumanova UN, Nizyaeva NV, Shuvalova MP, Shchegolev AI. Rol' patologii platsenty v razvitií perinatal'noi smerti ot vrozhdennykh anomalii. (Conference proceedings) Russian Conference: «Mother and child». 2016 Sep 27–30; Moscow. p. 107–108. (In Russ).] Доступно по: [http://mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/thesis\\_md16.pdf](http://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_md16.pdf). Ссылка активна на 12.12.2016.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Низяева Наталья Викторовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-23-11, e-mail: nizyaeva@gmail.com,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5592-5690>, SPIN-код: 9893-2630

**Сухачёва Татьяна Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава РФ  
 Адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., д. 135, e-mail: tatiana@box.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6127-8688>, SPIN: 9948-1550

**Куликова Галина Викторовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-23-11, e-mail: Gvlikikova@gmail.com,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0594-955X>, SPIN-код: 9533-2649

**Кан Наталья Енкыновна**, доктор медицинских наук, заведующая акушерским наблюдательным отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-85-08, e-mail: n\_kan@oparina4.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, SPIN-код: 5378-8437

**Баев Олег Радомирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий родильным отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: o\_baev@oparina4.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8572-1971>,  
 SPIN-код: 5058-7295

**Павлович Станислав Владиславович**, кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующий учебной частью, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 531-44-44, e-mail: s\_pavlovich@oparina4.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, SPIN-код: 2465-1317

**Серов Роман Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава РФ  
 Адрес: 121552, Москва Рублевское ш., д. 135, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7962-7273>, SPIN-код: 7946-0329

**Щеголев Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-23-11, e-mail: ashegolev@oparina4.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2111-1530>, SPIN-код: 9061-5983

**Полтавцева Римма Алексеевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: rimpol@mail.ru

**Наговицына Марина Николаевна**, младший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-23-11, e-mail: moremore84@mail.ru,  
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8039-6217>, SPIN-код: 1602-8865

О.П. Жирнов<sup>1</sup>, Г.П. Георгиев<sup>2</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского  
ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

## Д.И. Ивановский — первооткрыватель вирусов как новой формы биологической жизни

*Открытая 125 лет назад русским ученым Д.И. Ивановским уникальная форма фильтрующейся биологической микрожизни в дальнейшем научном развитии оформилась в виде новой отрасли человеческих знаний, получившей название «царство вирусов». Фундаментальное понимание вирусной формы жизни установилось не сразу и формировалось постепенно по мере накопления научных фактов. Только к началу 50-х годов XX столетия сформировалось основополагающее понимание вирусного царства, а 1892 г. был признан годом рождения науки вирусологии. Вирусология, у истоков которой стоял Д.И. Ивановский, дала ощутимые плоды: более 20 ученых удостоились Нобелевской премии за выдающиеся работы в этой области. Имеются все основания для учреждения российской и международной премии в области вирусологии им. Д.И. Ивановского.*

**Ключевые слова:** вирусы, рождение вирусологии, Д.И. Ивановский.

*(Для цитирования:* Жирнов О.П., Георгиев Г.П. Д.И. Ивановский — первооткрыватель вирусов как новой формы биологической жизни. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):84–86)

84



Д.И. Ивановский

Прошло немногим более 150 лет со дня рождения гениального русского биолога Дмитрия Иосифовича Ивановского и 125 лет с момента его первой публикации о новом уникальном инфекционном агенте, вызывающем болезни табака. Своими скромными, по сегодняшним меркам, но очень объективными экспериментами он заложил начала изучения новой формы биологической жизни. Результаты своих первых экспериментов 28-летний ученый опубликовал в 1892 г. в журнале «Сельское хозяйство и лесоводство» под названием «О двух болезнях табака» [1]. Короткая версия этой статьи на не-

мецком языке была опубликована также в трудах Императорской академии наук Санкт-Петербурга в 1892 г. [2, 3], а дальнейшее развитие его идеи получили в докторской диссертации «Мозаичная болезнь табака» [4]. Описанная Д.И. Ивановским форма биологической микрожизни, которая поначалу определялась ученым как контагиозные фильтрующиеся мини-микробы (или споры), в дальнейшем научном развитии оформилась в виде новой отрасли человеческих знаний об уникальной форме биологической жизни, получившей название «царство вирусов». Не имеет большого научного смысла рассуждать о том, кто первый открыл вирус как микроорганизм, поскольку фундаментальное понимание вирусной формы жизни пришло не сразу, а гораздо позднее, и формировалось постепенно по мере накопления многих научных фактов. Только к 40-м годам XX столетия определились главные черты вирусного царства:

О.П. Zhirnov<sup>1</sup>, G.P. Georgiev<sup>2</sup><sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Federal Research Centre  
for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Federal State Budget Institution of Sciences Institute of Gene Biology, the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russian Federation

## D.I. Ivanovsky — A Pioneer Discover of Viruses, As A New Form of Biological Life

*125 years ago, in 1892, a Russian scientist Dmitri Iosifovich Ivanovsky published first research data disclosing a unique form of filterable biological microlife. Further scientific progress in this discovery resulted in a new discipline of human knowledge, called «the Kingdom of viruses». A fundamental understanding of viral form of biological life was established not at once and was gradually formed under the accumulation of scientific facts. Only at the beginning of 50 years of the twentieth century, a basic understanding of viral Kingdom had been formed and 1892 year was recognized as the year of the birth of Virology. Virology, which started developing by the research of D.I. Ivanovsky, gave remarkable progress and prominent results: more than 20 scientists got Nobbler Prize for the outstanding works in virology. There are all arguments and grounds to nominate the international scientific award in virology named of D.I. Ivanovsky.*

**Key words:** viruses, birth of virology, D.I. Ivanovsky.

*(For citation:* Zhirnov O.P., Georgiev G.P. D.I. Ivanovsky — A Pioneer Discover of Viruses, As A New Form of Biological Life. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):84–86)

- заразность биологического начала (контагиозность);
- корпускулярная природа структурной организации вирусного микроорганизма;
- облигатный паразитизм агента и необходимость живого клеточного субстрата для его размножения;
- наличие генетической информации, определяющей стратегию размножения вирусного агента.

Важно отметить, что эти достижения вирусологической науки в начале XX столетия только укрепили и подняли на вершину прозорливые идеи Д.И. Ивановского. Невозможно было в конце XIX века создать полное и детальное понимание нового царства вирусов, но Д.И. Ивановский увидел главные черты, отличающие его от известного к тому времени царства микробов. Изучая мозаичную болезнь табака, он, в частности, описал контагиозность нового агента и способность размножаться только внутри живого растения (в листьях табака); определил неспособность контагиозного начала, в отличие от микробов, размножаться на искусственных питательных средах; установил малые размеры и фильтруемость контагиозного начала через мелкопористый фарфоровый фильтр — свечу Шамберлана, который непроходим для известных микробов, и затем охарактеризовал и обосновал корпускулярную природу нового класса мини-микробов, называя их в своих работах «*contagium vivum fixum*» (живые контагиозные частицы) [4] в отличие от жидкой природы молекулярных ядов, которые обозначались термином «*contagium vivum fluidum*» (живая контагиозная жидкость) [5]. Критерий фильтруемости, открытый Д.И. Ивановским, на долгие годы стал основополагающим признаком «вирусного контагия».

Как и положено гениальному открытию, его значение по прошествии времени только возрастало и укреплялось. Одним из первых, кто не только обратил значительное внимание на работы Д.И. Ивановского, но и оказался серьезным оппонентом его исследований, стал известный голландский микробиолог Мартин Виллем Бейеринк (M.W. Beijerinck), который в 1924 г. стал почетным иностранным членом РАН по Отделению физико-математических наук (по разряду биологических наук). В 1898 г. 48-летний М. Бейеринк опубликовал статью в журнале Академии наук Голландии под названием «О живой заразной жидкости как причине мозаичной болезни табака» [5] и затем повторил статью на немецком языке в журнале *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* (1899, II Abt. Bd. 5, H1). Работа была издана через 7 лет после публикации Д.И. Ивановского, но голландский ученый не процитировал своего российского предшественника. Схема экспериментов М. Бейеринка была во многом схожа с выполненными Д.И. Ивановским опытами и базировались на фильтрации сока из пораженных болезнью листьев табака через фильтр (свечу) Шамберлана, а также на изучении диффузии агента в агаре. Особенность интерпретации результатов М. Бейеринком заключалась в том, что он рассматривал возбудителя как жидкое заразное начало, что противоречило идее Д.И. Ивановского. После этой публикации между учеными завязалась полемика. Д.И. Ивановский высказал несогласие с интерпретацией Бейеринка, в частности, в оценке физических свойств и этиологического разнообразия контагиозных болезней табака, и опубликовал ответную статью в том же журнале в одном из следующих номеров (1899, II Abt. Bd. 5, H6). В ходе завязавшейся полемики выявились три важных обстоятельства. Во-первых, М. Бейеринк признал приоритет исследований Д.И. Ивановского. Так, голландский

ученый в своем письме в 1889 г., в частности, писал: «Подтверждаю, что приоритет опыта с фильтрованием через свечу (свечи Шамберлана, — прим. авторов), как я теперь убедился, принадлежит господину Ивановскому. При написании моей работы я не знал ни об опытах господина Ивановского, ни господина Половцева»\* [6]. Во-вторых, возникший спор Д.И. Ивановского и М. Бейеринка о природе контагия разрешился в пользу корпускулярной идеи, которую русский ученый обосновал опытами по диффузии частичек туши и «фракционированном фильтровании» агента на свечах Шамберлана [4]. Бейеринк вплоть до 1922 г., когда уже были открыты бактериофаги [7, 8] и «фильтрующиеся вирусы» ряда болезней человека и животных [9–11], пытался найти приемлемое объяснение своей идее о «жидком (молекулярном) контагии» [12]. Однако время и прогресс в вирусологии доказали иное, подтвердив прозорливость Д.И. Ивановского и правоту его взглядов о корпускулярной природе обнаруженной контагиозной формы жизни [13]. Третье важное обстоятельство, которое упоминается в исследовании Вайндрах и Шерман [14], состояло в том, что именно в дискуссии с голландцем Д.И. Ивановский впервые вслед за ним также употребил не совсем точный термин «вирус» (в переводе с латинского — яд, ядовитая слизь) для обозначения инфекционного агента мозаичной болезни табака.

Следующий важнейший рубеж в признании Д.И. Ивановского уже как родоначальника новой науки — вирусологии — был связан с присуждением в 1946 г. Нобелевской премии по химии американскому ученому Уэнделу Меридиану Стэнли за работы по химическому составу вирусов. У. Стэнли удалось изолировать кристаллы вируса табачной мозаики из зараженных листьев, которые впоследствии получили название «кристаллы Ивановского», и доказать корпускулярные свойства вирусных частиц. В своих статьях и нобелевской лекции У. Стэнли отметил приоритет исследований русского ученого Д.И. Ивановского, сославшись на его работу 1892 г., и оценил их роль в зарождении новой науки о фильтрующихся вирусах [13]. К этому времени во всем мире уже был признан термин «вирус» и открыт целый ряд фильтрующихся возбудителей вирусных заболеваний, среди которых вирус ящура, желтой лихорадки, вирус оспы, бешенства, везикулярного стоматита, полиомиелита, кори, паротита, гриппа, клещевого энцефалита, саркомы Рауса, бактериофаги и многие другие. Присуждение Нобелевской премии У. Стэнли подтвердило существование новой мини-корпускулярной формы биологической жизни, носителем которой стало «царство вирусов». Эти открытия и последующие достижения вирусологии раскрыли огромную роль вирусов в инфекционной патологии человека и возникновении новых глобальных угроз, исходящих из «царства вирусов» для здоровья людей, животных и растений. Россия, благодаря работам русского ученого Д.И. Ивановского, стала родиной вирусологии. Началом отсчета вирусологической науки всемирно признан 1892 год, и 100-летний юбилей вирусологической науки был отмечен во всем мире в 1992 г. [15, 16]. Роль Д.И. Ивановского в зарождении вирусологии не вызывает сомнений, а продолжающаяся дискуссия вокруг его имени носит уже в значительной мере схоластический характер и касается в основном субъективного вопроса, насколько всеобъемлющим было его понимание сделанных им же открытий.

Российская вирусологическая наука со времен Д.И. Ивановского прошла большой путь в своем ста-

\* В.В. Половцев был одним из молодых соратников Д.И. Ивановского на начальном этапе изучения болезней табака.

новлении и развитии. Россия дала миру великих ученых-вирусологов, среди которых Н.Ф. Гамалея, Л.А. Зильбер, А.А. Смородинцев, М.П. Чумаков и многие другие, кто своим великим талантом и самоотверженным трудом способствовал развитию этой отрасли знаний в России и ее престижу в мире. Признавая мировое значение открытий Д.И. Ивановского и важность вирусологической науки в государстве, Правительство СССР в 1950 г. приняло Постановление об увековечении памяти Д.И. Ивановского и учредило премию им. Д.И. Ивановского [17], о которой впоследствии забыли. Возможно, пришло время возродить эту премию, теперь уже под эгидой РАН, а, возможно, и учредить престижную международную премию им. Д.И. Ивановского, а также выпустить почтовую марку в честь 125-летия первой основополагающей статьи Д.И. Ивановского. Выглядит вполне логичным учреждение самостоятельной специальности по вирусологии среди дисциплин в системе РАН, поскольку учение о вирусах в сегодняшнем мире представляет самостоятельную движущую силу не только научных и медицинских знаний, но и формирует основу биотехнологической сферы экономического развития современного общества. Вирусы и вирусная генетическая инженерия используются в создании новых биопродуктов, новых типов лекарств и вакцин, новых способов лечения, как, например, онко-

логических заболеваний с помощью вирусов, новых форм молекулярных биомоторов и биоматриц для архивного хранения информации; вирусы выполняют важную роль в поддержании экологического равновесия в биосфере. Вирусология, у истоков которой стоял Д.И. Ивановский, дала ощутимые плоды. Более 20 ученых удостоились Нобелевской премии за выдающиеся работы в области вирусологии, среди которых, помимо упомянутого выше У.М. Стэнли, такие ученые, как М. Тейлер, А. Львов, М. Дебрюк, С. Лурия, Г. Херст, Ф. Раус, А. Хирши, Д. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Роббинс, Р. Далбекко, Б. Бломберг, Г. Темин, С. Мизутани и Д. Балтимор, Л. Гайдушек, Л. Монтанье, Ф. Баррэ-Синусси, Х. Цур Хаузен и др.

Имя Д.И. Ивановского занимает почетное место в истории Российской науки. По уровню признания идей и открытий и их влияния на развитие отечественной и мировой науки оно находится в ряду с такими выдающимися деятелями, как М.В. Ломоносов, И.И. Мечников, И.П. Павлов, Д.И. Менделеев, Н.И. Вавилов, К.Э. Циолковский и др. Благодаря гениальности Д.И. Ивановского Россия стала родиной вирусологии на все времена, и историческую память об этом ярком имени и событии необходимо беречь и возвышать для будущих поколений России, начиная, безусловно, со школьной программы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивановский Д.И. *О двух болезнях табака: Табачная пепелица. Мозаичная болезнь*. — СПб.: тип. В. Демакова; 1892. — 19 с. [Ivanovskii D.I. *O dvukh boleznyakh tabaka: Tabachnaya pepelitsa. Mozaichnaya bolezn'*. St. Petersburg: tip. V. Demakova; 1892. 19 p. (In Russ).]
2. Ivanowsky D. Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *Bulletin Scientifiquepublié par l'Académie Impériale des Sciences de Saint-Petersbourg. Nouvelle Serie III*. 1892;35:67–70.
3. Ivanowsky D. *Concerning the mosaic disease of the tobacco plant. 1892*. In: Johnson J, editor. *Phytopathological classics no 7*. St. Paul, MN: American Phytopathological Society; 1942. p. 27–30.
4. Докторская диссертация Д.И. Ивановского «Мозаичная болезнь табака» // *Варшавские университетские известия*. — 1902. — №5 — С. 1–48. [Doktorskaya dissertatsiya D.I. Ivanovskogo «Mozaichnaya bolezn' tabaka». *Varshavskie universitetskie izvestiya*. 1902;(5):1–48. (In Russ).]
5. Beijerinck MW. *Concerning a contagium vivum fluidum as cause of the spot disease of tobacco leaves. Akademie van Wetenschappente Amsterdam. 1989*. In: Johnson J, editor. *Phytopathological classics no 7*. St. Paul, MN: American Phytopathological Society; 1942. p. 33–52.
6. Beijerinck MW. [Bemerkung zu dem Aufsatz von Herrn Iwanowsky-über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. (In German).] *Zentbl Bakt Parasit Kde*. 1899;(Abt. I):310–311.
7. d'Hérelles F. [Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. (In French).] *Comptesrendus Acad Sci Paris*. 1917;165:373–375.
8. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet*. 1915;186(4814):1241–1243. doi: 10.1016/s0140-6736(01)20383-3.
9. Loeffler F, Frosch P. *Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul und Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten*. In: Brock TD, editor. *Milestones in microbiology: 1556 to 1940*. ASM Press; 1998. p. 149.
10. Roux FP. Transmission of a malignant growth by means of a cell-free filtrate. *JAMA*. 1983;250(11):1445–1446. doi: 10.1001/jama.1983.03340110059037.
11. Reed W, Carroll J, Agramonte A. The etiology of yellow fever: an additional note. *JAMA*. 1901;XXXVI(7):431–440. doi: 10.1001/jama.1901.52470070017001f.
12. Beijerinck MW. [Pasteur en de Ultramicrobiologie. (In German).] *Chemisch Weekblad*. 1922;19:525–527.
13. Stanley WM. The isolation and properties of crystalline tobacco mosaic virus. *Nobel Lecture*. 1946;12:1942–1962.
14. Вайндрах Г.М., Шерман Я.И. Из истории вирусологии. Poleмика Д.И. Ивановского с М.В. Бейеринком // *Микробиология*. — 1952. — Т.21. — №4 — С. 495–497. [Vaindrakh GM, Sherman YaI. Iz istorii virusologii. Polemika D.I. Ivanovskogo s M.V. Beierinkom. *Mikrobiologiya*. 1952;21(4):495–497. (In Russ).]
15. Lustig A, Levine J. Minireview: one hundred years of Virology. *J Virol*. 1992;66(8):629–631.
16. Lvov DK. *Century of virology*. In: Mahy BWJ, Lvov DK, editors. *Concepts of virology: from Ivanovsky to present. Part 1. Historical reports*. Switzerland: Harwood Academic Publisher GmbH; 1993. p. 3–13.
17. Совет Министров СССР. Постановление № 4344 «Об увековечении памяти Д.И. Ивановского» от 19 октября 1950 г. [Council of Ministers of the USSR. Decree № 4344 «Ob uvekovechenii pamyati D.I. Ivanovskogo» dated October 19, 1950. (In Russ).]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Жирнов Олег Петрович**, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории вирусного патогенеза НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России  
**Адрес:** 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16, **тел.:** +7 (499) 190-30-49, **e-mail:** zhirmiov@inbox.ru

**Георгиев Георгий Павлович**, доктор биологических наук, академик, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук»  
**Адрес:** 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5, **тел.:** +7 (499) 135-60-89, **e-mail:** georgiev@igb.ac.ru

Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова, Н.А. Горбачёв, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

# Александр Богданович Фохт — основоположник клинико- экспериментального направления в медицине (к 170-летию со дня рождения)

*Обоснована роль Александра Богдановича Фохта — крупного ученого, педагога и врача — в становлении клинико-экспериментального направления в медицине, ставшего ядром формирования патофизиологии как клинико-ориентированной научной специальности и учебной дисциплины. Описаны векторы развития клинической медицины второй половины XIX в., важным аспектом которых было не только стремление российских лидеров медицины к созданию, но и следование новым идеям, сохраняя при этом самостоятельность и оригинальность научных направлений, развиваемых в России. Приведены ранее неизвестные биографические сведения о семье А.Б. Фохта, его учителях и соратниках. Проанализированы основные этапы и результаты деятельности научной школы А.Б. Фохта, ставшей крупнейшей в России в начале XX в., достижения его учеников, работавших в ведущих лабораториях и на кафедрах медицинских вузов в Великобритании, США, Польше и других стран. Приведены факты, характеризующие А.Б. Фохта как выдающегося педагога, ученого и клинициста. Представлено влияние научных трудов А.Б. Фохта на признание самобытности российской медицины. Показана высокая гражданская позиция ученого и его противодействие реформам в образовании и науке в начале XX в., проводимым правительством Российской империи. Освещены многогранность его талантливой личности и деятельность вне медицины.*

**Ключевые слова:** патофизиология, научные школы, история медицины.

**(Для цитирования:** Мальцева Л.Д., Морозова О.Л., Горбачёв Н.А., Литвицкий П.Ф. Александр Богданович Фохт — основоположник клинико-экспериментального направления в медицине (к 170-летию со дня рождения). *Вестник РАМН*. 2017; 72(1):87–95)

87

## Введение

Основная задача высших медицинских учебных заведений состоит в создании благоприятных условий для развития медицинского образования, науки и здравоохранения, позволяющих обеспечить их выпускникам достойное место в современном обществе.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, правопреемник ме-

дицинского факультета Императорского Московского университета, стал колыбелью большинства отечественных медицинских школ и научных обществ. Более того, в настоящее время Сеченовский университет по праву признан лидером академического, научного и ресурсного прогресса в системе здравоохранения России. Оптимизация совместной работы кафедр университета с клиническими базами является одной из наиболее актуальных задач, поскольку качество подготовки молодых специ-

L.D. Maltseva, O.L. Morozova, N.A. Gorbachev, P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Alexandr Bogdanovich Fokht — The Founder of Clinical-Experimental Approach in Medicine (in Honor of 170<sup>th</sup> Year Anniversary)

*The review is dedicated to the investigation of the role of A.B. Fokht, who was one of the most famous scientist, teacher and doctor during the period of the development of clinical oriented approach pathophysiology. The article examines new vectors in clinical medicine development of the second half of the 19th century. It is pointed out in the article that Russian scientists of that time instead of aiming at history rewriting or repeating the traditions of the West-European science finally formed their own rational ideas and tried to provide unique scientific research. What is more, the article contains biographical information about Fokht's family, his teachers and colleagues. The article describes the main principles of Fokht's scientific school, which became the most remarkable in Russia in the beginning of the 20th century, and also achievements of his followers, who had been working in the largest laboratories and chairs of Great Britain, the USA, Poland etc. Moreover the article contains information about the influence which the results of Fokht's research had on recognition of Russian independent medical science worldwide. The article emphasizes the Fokht's political and civil position against the educational and scientific reforms, which had been conducted by the Russian government in the beginning of the 20th century. Finally, the article describes Fokht's personality and his activities in other spheres.*

**Key words:** pathophysiology, scientific schools, history of medicine.

**(For citation:** Maltseva L.D., Morozova O.L., Gorbachev N.A., Litvitskiy P.F. Alexandr Bogdanovich Fokht — The Founder of Clinical-Experimental Approach in Medicine (in Honor of 170<sup>th</sup> Year Anniversary). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(1):87–95)



алистов в значительной мере зависит от форм и методов их обучения [1]. Формирование современной системы высшего медицинского образования произошло не мгновенно: ее корни уходят в далекое прошлое, где непосредственное влияние на развитие обучения оказали выдающиеся и талантливые ученые-медики, среди которых был и Александр Богданович Фохт (28.09.1848–23.08.1930).

### **Александр Богданович Фохт — ученый, врач, педагог**

#### ***Научная школа А.Б. Фохта***

Школа А.Б. Фохта начала формироваться после присвоения ему в 1880 г. звания профессора кафедры общей патологии (патологической физиологии) медицинского факультета Императорского Московского университета. В это же время Александр Богданович основал студенческий научный кружок [2]. Представители его школы защитили свыше 30 докторских диссертаций. Многие из них стали крупными учеными и возглавили кафедры и лаборатории в Москве, Санкт-Петербурге, Киеве, Варшаве, Лондоне, Оксфорде и других городах мира [3]. Если в середине XIX в. движение отечественной медицины по естественнонаучному пути европейской медицины было связано главным образом с университетскими кафедрами и не имело принципиальных особенностей, то во второй половине XIX в. такое своеобразие появилось: теперь на процесс развития клинической медицины в России воздействовали новые факторы — становление земской медицины и формирование научных клинических школ [4]. На фоне развития идей А.Б. Фохта в XIX и XX вв. в России клинические школы были важнейшим инструментом сохранения и развития научного знания клинической медицины. Именно поэтому интерес к их истории сохраняется и в XXI в.: публикаций по этой тематике становится все больше. При этом и историки медицины, и клиницисты, как правило, продолжают говорить о клинических школах без соблюдения определенных методологических требований, смешивая понятия научного коллектива и школы, не различая учеников, сотрудников и единомышленников-последователей, не сопоставляя достижения школы с тенденциями развития клинической медицины на том же историческом этапе. В вопросе научного исследования клинических школ статистика (опубликовано столько-то статей, защищено столько-то диссертаций и т.п.) не играет решающей роли. Научную школу отличает не количество сотрудников и их работ, а оригинальность и значимость направлений исследований, заложенное руководителем школы и творчески развиваемое им и его учениками. Так, Московская школа патофизиологов следовала клинико-экспериментальному направлению, которое было задано ее руководителем — А.Б. Фохтом. Для крупной научной школы характерно наличие как теории (учения, концепции, метода), являющейся стержнем ее формирования, так и научно обоснованной программы исследований, определяющей ее научное направление. Клинико-экспериментальный метод исследования был не просто актуальным направлением на тот момент, но и являлся движущей силой Московской школы патофизиологов А.Б. Фохта [5].

#### ***Роль семьи в формировании профессиональной деятельности А.Б. Фохта***

В формировании профессиональной деятельности А.Б. Фохта как будущего педагога и ученого-медика несомненную роль сыграла его семья. Можно только предпо-

лагать, что, будучи ребенком, А.Б. Фохт имел склонности к определенному виду деятельности — преподаванию, как его отец и брат.

Отец А.Б. Фохта, Богдан (Готтлиб) Иванович Фохт, выпускник Дерптского университета, был преподавателем немецкого языка в Московском Императорском коммерческом училище на Остоженке. По воспоминаниям внучатой племянницы А.Б. Фохта Татьяны Алексеевны Фохт-Ларионовой (внучка его брата — Николая Богдановича Фохта), в бытность Богдана Ивановича в качестве преподавателя это училище посещал сам император Николай I [6]. По некоторым сведениям, он также вел немецкий язык и при высших женских курсах в Москве [7]. Мать А.Б. Фохта, Эмилия Егоровна Де-Безанкур, занималась воспитанием детей и вела хозяйство дома. У Богдана Ивановича и Эмилии Егоровны росло шестеро детей: трое сыновей и три дочери. Все дети получили прекрасное воспитание и образование. По врачебной стезе пошли лишь трое детей: Александр Богданович стал патологом, педиатром и кардиологом, его брат Альфред Богданович — специалистом по внутренним и нервным болезням, был главным врачом Голицынской больницы [8], а сестра Аделаида Богдановна — врачом-гомеопатом. Другой брат, Николай Богданович, стал преподавателем русского языка в 1-й мужской гимназии [6].

#### ***Авторитет учителей в становлении личности А.Б. Фохта***

В то время, пока юный Александр Фохт получал образование, в России в 1860-х годах проводились известные реформы императора Александра II, которые коснулись различных областей — экономики, социальной сферы, земства, ну и, конечно же, образования и здравоохранения, в частности проводимая в 40–60-е годы XIX в. реформа медицинского образования (введение этапности клинического преподавания), осуществленная на основе «одной из самых ярких в отечественной истории медико-педагогических идей, составляющих гордость российской клиники и российского высшего медицинского образования» [4]. На фоне этого европейская медицина в середине XIX в. прочно встала на естественнонаучную основу патологической анатомии, физиологии, экспериментальной патологии и терапии. Это означало, что уже сложился весь комплекс базисных для клиники фундаментальных медицинских научных дисциплин. Сказанное полностью относится и к отечественной клинической медицине [4].

После окончания в 1865 г. 1-й Московской классической гимназии (там же учился и его брат Николай) Александр Фохт поступает на медицинский факультет Императорского Московского университета. Здесь он испытал влияние первых своих учителей: А.И. Полунина, руководившего кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии (общей патологии), а после 1869 г. — организованной им кафедрой общей патологии, а также А.И. Бабухина, возглавлявшего кафедру физиологии с 1865 по 1869 г., а затем кафедру гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии [2]. Предшественниками А.Б. Фохта были его учителя, а также многие ученые-медики, работавшие в области общей патологии, патологической анатомии и патологической физиологии. Так, накопленные в ходе многолетних исследований сведения по патологической анатомии различных болезней известный клиницист того времени Г.И. Сокольский широко использовал в изложении курса своей дисциплины, считая, что «анатомия патологическая не имела никакого достоинства в глазах врачебной публики, пока ею зани-

мались отдельно от врачебной науки» [9]. Позже так же характеризовал патофизиологию и сам Александр Богданович. Такой подход к изложению вопросов, связанных с патологической анатомией, несомненно, способствовал росту интереса врачей к этой науке, осознанию необходимости ее изучения и применения на практике.

К началу 40-х годов XIX в. преподавание клинических дисциплин в Московском университете стало уже невозможным без широкого привлечения сведений патологической анатомии, без систематического проведения контрольно-диагностических вскрытий умерших в клиниках. Для большинства профессоров стало очевидным, что патологическая анатомия не только дает материал для объяснения тех или иных проявлений отдельных болезней, но и служит фундаментом клинической медицины. Искренняя увлеченность патологической анатомией и блестящая подготовка, полученная А.И. Полуниным, учителем А.Б. Фохта, в лучших университетах Германии, Австрии, Франции, где он работал на кафедрах, в клиниках и институтах Г. Андраля, Ж. Буйо, И. Мюллера, Р. Ремака, К. Рокитанского, Й. Шкоды, позволили ему сравнительно быстро организовать преподавание патологической анатомии в Императорском Московском университете на достаточно высоком уровне. Документы, относящиеся к деятельности А.И. Полунина на посту заведующего кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии медицинского факультета Московского университета в 50–60-х годах XIX в., позволяют с уверенностью говорить о том, что медицинский факультет не ошибся в выборе. Молодой профессор А.И. Полунин блестяще справился с поставленной перед ним задачей. «Патологическую анатомию и общую патологию преподавал «...» профессор Полунин, — писал учившийся в эти годы на медицинском факультете Московского университета выдающийся российский клиницист, профессор С.П. Боткин, который впоследствии будет придерживаться клинического и экспериментального методов в медицине, как и ученик А.И. Полунина А.Б. Фохт [9, 10].

В 70–90-х годах XIX в. главным образом усилиями преемника А.И. Полунина на посту профессора кафедры патологической анатомии И.Ф. Клейна (1837–1922), другого учителя Александра Фохта, возникла первая в стенах Московского университета научная патологоанатомическая школа. Решающую роль в формировании научных и педагогических взглядов И.Ф. Клейна сыграла его трехлетняя (1864–1866) стажировка у Р. Вирхова, которого он считал и прямо называл своим учителем. Для реализации намеченной научной программы в 1891 г. И.Ф. Клейн добился организации в Московском университете Патологоанатомического института. Тогда же благодаря усилиям Н.В. Склифосовского и А.Б. Фохта на Девичьем поле был основан Институт общей и экспериментальной патологии, который и возглавил Александр Богданович. Институт стал организационной и материально-технической базой научной работы. По каждому из направлений привлекались к работе талантливые молодые врачи, такие как, например, М.Н. Никифоров (патологическая гистология и бактериология), В.И. Кедровский и Н.Ф. Голубова (бактериология), В.Д. Шервинский и Н.Ф. Мельникова-Разведенкова (клинико-анатомические корреляции). Сам Александр Богданович вел направление экспериментальной патологии, но с каждым из сотрудников занимался лично и, кроме того, организовывал тематические заграничные научные командировки. Так, М.Н. Никифоров стажировался в лабораториях Р. Вирхова, П. Эрлиха, Э. Циглера; В.Д. Шервинский — у Ю. Конгейма, Э. Ваг-

нера, А. Штрюмпеля [9]. Сам А.Б. Фохт работал в коллективах К. Людвиг и Ю. Конгейма в Германии, слушал лекции А. Вюльпиана по экспериментальной патологии и Ж. Шарко по клинике внутренних и нервных болезней во Франции.

### **Педагогическая деятельность А.Б. Фохта**

Учителя и события середины — второй половины XIX столетия в Российской империи и в Европе способствовали А.Б. Фохту в выборе будущей специализации и формированию его как выдающегося педагога и крупного ученого. Некоторое время после окончания (со званием лекаря с отличием) в 1870 г. медицинского факультета А.Б. Фохт занялся практической деятельностью в клинике внутренних болезней в Ново-Екатерининской больнице и Детской городской больнице на Бронной. В 1873 г. он защитил под руководством И.Ф. Клейна докторскую диссертацию на тему «О перепончатой дисменорее» [2]. После ее защиты Александр Богданович занялся педагогической деятельностью, заняв пост помощника прозектора, а затем приват-доцента кафедры патологической анатомии Императорского Московского университета, руководимой И.Ф. Клейном, где читал курс лекций студентам 3-го курса. В 1878 г. он перешел в качестве штатного доцента на кафедру общей патологии (ныне кафедра патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) [11]. Постоянное стремление А.Б. Фохта к общепатологическим обобщениям не уводило его к бесплодному абстрагированию и не отрывало от конкретных задач медицины. В статье «Из истории кафедры общей патологии Московского университета (1866–1914 гг.)» ученый писал о научном и образовательном значении общей патологии: «Эта наука получает вопросы частью из патологической анатомии, частью из практической медицины, ответы же свои она черпает частью из наблюдений у постели больного, и в этом отношении она составляет часть клиники, а частью — из опыта на животных» [12]. Из этого определения прослеживается суть метода, разработанного ученым, — клинико-экспериментального.

Нужно отметить один из важных аспектов педагогической деятельности А.Б. Фохта: он не отождествлял общую патологию с патологической физиологией и предпочитал называть предмет этой науки «общей и экспериментальной патологией», ни в коей мере не умаляя значение патологической анатомии как самостоятельной научной дисциплины и предмета преподавания. С 1878 г. Александр Богданович начинает писать выдающиеся научные работы, которые оказали впоследствии большое влияние на преподавание патофизиологии и формирование ее как клинико-ориентированной дисциплины. В этом же году вышел его труд «Исследования по поводу происхождения острой и хронической катаральной пневмонии».

### **Научная деятельность А.Б. Фохта**

Важно, что А.Б. Фохт не оставлял клинической практики (в частности, по детским болезням) и работал на кафедре патологической анатомии, а затем на кафедре общей патологии. Именно в это время Александр Богданович начал разрабатывать созданное им клинико-экспериментальное направление, которого он придерживался практически во всех научных работах вплоть до своей последней публикации «По вопросу о патогенезе грудной жабы», которая вышла в 1928 г. [2].

Научный клинико-экспериментальный подход к проблемам патологии, ставший определяющей чертой клинического мышления передовых отечественных врачей конца XIX — начала XX в., развивали Н.И. Пирогов

и С.П. Боткин. Они могут рассматриваться как основоположники научного клинического мышления в России [4]. Как пишет В.И. Бородулин: «В России клинико-экспериментальное направление возглавили Сергей Петрович Боткин, а после него — Александр Богданович Фохт» [4]. Между тем в России развилась полемика между представителями ведущих клинических школ — Григорием Антоновичем Захарьиным и Сергеем Петровичем Боткиным, начатая в специальной и общей печати в 90-х годах XIX в. (то есть после смерти Боткина — уже при Захарьине, который «дирижировал» своим «оркестром»). Эта полемика получила скандальный резонанс как «борьба петербургской и московской школ». Развивая научно-эмпирическое, или «гиппократическое», клинико-описательное направление, Г.А. Захарьин неизбежно противопоставлял себя С.П. Боткину как столь же принципиальному и последовательному стороннику другого — строго научного клинико-экспериментального подхода к лечебной медицине. Отсюда можно сделать вывод, что С.П. Боткин в этом смысле близок к А.Б. Фохту. Несмотря на разногласия, Г.А. Захарьин, так же как и С.П. Боткин, следовал прогрессу в виде совмещения двух методов — клинического и экспериментального. Суть разногласий была не в том, что Боткин изменил клинику в пользу экспериментальной патологии, и не в том, что Захарьин недооценивал естественнонаучную основу искусства врачевания. Суть разногласий заключалась в том, что для Г.А. Захарьина были характерны подчеркнутая ориентация на практические запросы современного ему лечебного дела и доверие лишь к точным описаниям болезней (в чем он видел самую суть клинической науки). Для С.П. Боткина же насущная задача клиники состояла в привлечении методов экспериментальной медицины для изучения патогенеза и разработки принципов терапии, приближающих медицину «к разряду точных наук». Можно сказать, что Г.А. Захарьин исходил из возможностей настоящего, а С.П. Боткин работал для будущего медицины. Кто же был прав в этом споре выдающихся клиницистов? Их рассудило время, и мы знаем ответ: отечественная медицина вошла в XX век по пути, предложенному С.П. Боткиным [4]. Российская клиническая медицина в XX в., согласно Н.И. Пирогову и С.П. Боткину, придерживалась клинико-анатомического и клинико-экспериментального направления, провозглашая функциональный подход к проблемам патологии [4].

Большую роль в продолжение этого пути сыграл и А.Б. Фохт — ученый, клиницист и педагог, внесший собственную лепту в становление отечественной медицины начала прошлого века. Настроения критически мыслящих клиницистов этого века способствовали формированию функционального направления, учитывающего тот факт, что в клинике «функция царит над субстратом». Функциональный подход не был новостью ни для европейской, ни для отечественной клинической медицины: в России научную программу клинико-экспериментальных исследований проблем патологии и терапии инфекционных и сердечно-сосудистых болезней, физиологии и патологии почек и системы крови предложил и начал разрабатывать еще С.П. Боткин [4]. В доказательство этому в 1920 г., уже после смерти и С.П. Боткина, и Г.А. Захарьина, в своем обращении в Совет высшей государственной медицинской школы А.Б. Фохт писал: «Совмещение общепатологических экспериментальных исследований с клиническим наблюдением совпадает с руководящим направлением, проводимым мною в течение многих лет в институте общей патологии на лекциях и в специальных работах, темами для которых служили почти исключи-

тельно клинические вопросы... Всякий, кто пожелает проследить выдающиеся успехи на почве внутренних болезней за последние десятилетия, наглядно убедится, какое важное влияние на прогресс медицины имело совмещение на одном поле наблюдения двух методов исследования — клинического и экспериментального» [12, 13].

Научно-преподавательскую деятельность А.Б. Фохт до конца жизни сочетал с врачебной практикой по детским болезням, в которой он пользовался, по словам В.Д. Шервинского, славой, почти равной с Н.А. Тольским в области кардиологии [13]. По сути, олицетворяя союз общей патологии и клиники, он не признавал стен, отделяющих лабораторию от клиники, из которой черпал материал для теоретических изысканий. Как клиницист и ученый А.Б. Фохт в своих работах подчеркивал, что основной задачей общей патологии является научное обоснование клинического диагноза и рациональной терапии, научное понимание симптомов и течения болезни; только при совместно экспериментальном исследовании и клиническом наблюдении возможно рациональное решение многих вопросов, поставленных на очередь современной медицинской наукой. Об этом ярко свидетельствуют его фундаментальные труды «Лекции общей патологии. Вып. 1. Патология сердца» (1910), «Лекции общей патологии. Вып. 2. Патология лимфообращения. Учение об отеке и водянке» (1913), которые явились основополагающими для формирования отечественной кардиологии [14]. Известное руководство А.Б. Фохта «Патология сердца» выдержало 3 издания (1910, 1917, 1920). «Это руководство, в значительной мере опирающееся на оригинальные исследования Фохта и его учеников, — писал в 1948 г. Ф.А. Андреев, — несомненно, является лучшим в мировой литературе как по фактическому содержанию, так и по форме и ясности изложения». Другой видный патолог Н.Н. Сиротинин в 1949 г. писал: «Эта книга до сих пор является лучшим руководством по экспериментальной патологии сердца» [15]. Среди его научных приоритетов — разработка оригинальных экспериментальных моделей клапанных пороков сердца, эмболии коронарных артерий, тампонады сердца, гидроперикарда; исследование патогенеза инфаркта миокарда, в частности защитно-компенсаторной функции коллатералей; выявление роли interoцепции в патологии кровообращения. Работы А.Б. Фохта по патологии сердечно-сосудистой системы и ряд других работ пользовались популярностью не только в России, а затем в СССР, но и за границей «как превосходные научно-экспериментальные исследования, характеризующиеся строгой и точной формулировкой выводов и научных положений» [16].

Безусловно, заслугой А.Б. Фохта является приближение общей патологии к клинике, теории к практике. Нужно отметить, что разработанный Фохтом метод совмещения клиники и эксперимента во многом явился результатом влияния его учителя А.И. Полунина. Он вместе со своими современниками и учителем в значительной мере содействовал развитию научной медицины еще в то время, когда господствовал клинический эмпиризм, когда медицина считалась многими только искусством. Всю свою жизнь Александр Богданович посвятил борьбе с примитивным эмпиризмом, созданию научных основ медицины [12]. Понимание задач клинической медицины и подход к их решению у основателя школы были строго научными, свойственными клиницисту-естествоиспытателю. На вечный вопрос: «Медицина — наука или искусство?» [4] он постоянно отвечал: «Есть только одна медицина — научная» [12]. Выдающийся хирург Николай Васильевич Склифосовский подтверждает от-

ношение А.Б. Фохта к медицине. Это он сказал о научном базисе медицины, заложенным великим русским хирургом Н.И. Пироговым: «Начала, внесенные в науку Пироговым, останутся вечным вкладом и не могут быть стерты со скрижалей ее» [17].

Великолепно образованный, интеллигентный, хорошо владеющий иностранными языками, обладающий невероятным талантом и трудолюбием А.Б. Фохт, воспитывавшийся в семье педагога, повзрослев, воспитывал себя сам, часами проводя время в секционной и в библиотеке за изучением многих медицинских дисциплин, как фундаментальных, так и частных. Эти качества и способности сыграли важную роль на его трудовом поприще. Став в 1878 г. доцентом кафедры общей патологии, А.Б. Фохт за свои первые успехи в научно-преподавательской деятельности получил возможность стажироваться за рубежом. Так, на период с 15 апреля по 1 сентября 1880 г. он уехал в командировку в Германию и во Францию. А.Б. Фохт успел побывать в Лейпцигском институте в Германии, в лаборатории выдающегося физиолога XIX в. Карла Людвиг и патолога Юлиуса Конгейма, а также в Париже [15]. До этой командировки Александр Богданович стажировался, благодаря своему учителю И.Ф. Клейну, в этих странах в 1875 и 1876 годах [4]. Опыт работы за границей способствовал расширению профессиональных способностей А.Б. Фохта в усовершенствовании клинико-экспериментального метода в патологии, а именно в сфере проведения экспериментов в лаборатории, по результатам которых удавалось выяснить этиологию и патогенез, а также клинику многих нозологических форм сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем. Эти командировки в целом явились базой для дальнейшей активной работы А.Б. Фохта в сферах фундаментальной и клинической медицины, а также подъема на новый уровень медицины и здравоохранения в России. По возвращении в Российскую империю Александр Богданович продолжал перенимать опыт у своих коллег, следуя постулату о том, что образование настоящего врача должно продолжаться в течение всей профессиональной деятельности.

10 сентября 1880 г., вскоре после командировки Александра Богдановича, с учетом результатов работ по совершенствованию методов преподавания и научного исследования в образовании и медицине в Европе он был избран медицинским факультетом, а вскоре утвержден Советом университета в звании экстраординарного профессора по кафедре общей патологии [15]. Уже до конца года он организовал лабораторию экспериментальной патологии в помещении Физиологического института университета, где создал условия для проведения под своим руководством подготовительных работ для лекционных демонстраций наиболее важных экспериментов и исследований по экспериментальной патологии. Также здесь защищали свои клинико-экспериментальные докторские диссертации его ученики: В.В. Чирков, впоследствии профессор кафедры терапии Киевского университета; С.С. Холмогоров, впоследствии профессор и видный акушер; Г.И. Россолимо, профессор и выдающийся невропатолог; А.И. Фёдоров, Г.Н. Дурдуфи и другие. Так начала формироваться патофизиологическая школа А.Б. Фохта. Кроме того, им был организован и начал работу студенческий научный кружок по вопросам общей и экспериментальной патологии, куда вошли К.Л. Адельгейм, Ф.М. Блюменталь, Г.Н. Габрический, С.С. Голоушев (писатель Сергей Глаголь), Г.Н. Дурдуфи, Г.И. Россолимо, С.М. Соловейчик, И.К. Спизарный, А.А. Токарский и другие. Большинство участников этого

кружка приобрели интерес к экспериментальной работе, получили навыки научного исследования и стали впоследствии крупными учеными в различных областях медицины [18, 19]. Так, с момента избрания А.Б. Фохта заведующим кафедрой, впервые после создания А.И. Полуниным в 1869 г. кафедры общей патологии, она приобрела клинико-ориентированный экспериментальный патофизиологический характер [18].

### ***Роль А.Б. Фохта в модернизации учебной и научно-исследовательской базы медицинского факультета Московского университета***

Время шло, и уже в 1860-70-х годах медицинский факультет испытывает острую потребность в расширении и модернизации учебной и научно-исследовательской базы, а также в создании собственных клиник. Совместно с группой энтузиастов и сподвижников, среди которых был и А.Б. Фохт, Н.В. Склифосовский начал возводить на Девичьем поле клинический городок. Окончательный вариант проекта, включающий специфические принципы функционирования клиник, которые разработала комиссия Н.В. Склифосовского с учетом рекомендаций профессоров медицинского факультета (специалистов в различных областях медицинской науки), был готов к концу 1885 г., после чего путь к строительным работам был открыт [1].

Тем временем в 1888 г. с перемещением занятий по общей патологии на третий курс, чего давно добивался А.Б. Фохт, научная лаборатория кафедры общей патологии была переведена из Физиологического института в вивисекционное отделение. Оно было основано профессором Н.В. Склифосовским для проведения экспериментальных работ по хирургии в отдельном флигеле при факультетской хирургической клинике. Благодаря этому кафедра общей патологии, которой заведовал А.Б. Фохт, получила возможность демонстрации наиболее важных экспериментов и ведения специальных исследований. Здесь же, в одной из аудиторий старых клинических учреждений читались и лекции по общей патологии. В новой лаборатории в содружестве с Н.В. Склифосовским Александр Богданович продолжал развивать клинико-экспериментальное направление в патологии. Здесь же были выполнены диссертации И.А. Ноткина, И.К. Спизарного и других ученых [15].

В 1887 г. состоялась торжественная закладка новых клиник и институтов на Девичьем поле. В 1890 г. были построены и оснащены институты фармакологии, общей и экспериментальной патологии (который возглавил А.Б. Фохт), гигиены, патологической анатомии, организации которого добился один из учителей А.Б. Фохта — И.Ф. Клейн, а также ряд вспомогательных заведений [1]. К 1897 г. клинический городок был полностью построен: возведено 13 внушительных зданий, в которых разместились 15 клинических учреждений на 710 коек и 6 учебно-научных институтов. Воздвигнутые на Девичьем поле университетские клиники стали базой для проведения научных исследований в различных областях медицины, повышения уровня и организации практических занятий со студентами [1]. Все эти факты и обстоятельства вызвали интерес мирового врачебного сообщества к российской медицинской науке и здравоохранению, результатом чего стал ряд крупных международных съездов врачей в России, особенно XII Международный конгресс врачей в Москве (1897), организатором и председателем которого был Н.В. Склифосовский. Профессор А.Б. Фохт также принял участие в съезде в качестве делегата. На этом

конгрессе присутствовали крупнейшие ученые из многих стран мира [20].

К концу века в России было около 30 экспериментальных лабораторий, станций, научно-исследовательских институтов медико-биологического профиля [4]. По воспоминаниям выдающегося эндокринолога и фармаколога Д.М. Российского, Институт общей и экспериментальной патологии был «по своему оборудованию одним из лучших научных институтов в России». С 1896 по 1902 г. А.Б. Фохтом были напечатаны 4 тома научных работ под заглавием «Труды Института общей патологии Московского университета» [21]. Во время написания этих работ в 1898 г. 50-летний А.Б. Фохт стал заслуженным профессором Московского университета [22]. Кроме Института общей патологии в Москве, в Санкт-Петербурге в 1890 г. был открыт крупнейший Институт экспериментальной медицины, первый в Европе проводивший комплексную разработку медико-биологических проблем [4].

Большую роль А.Б. Фохт сыграл в развитии женского медицинского образования. В России во второй половине XIX в., как и во всем мире, был высокий интерес всего общества к естественнонаучным открытиям, и молодежь стремилась к получению основательного медицинского образования. Женщины ходатайствовали об обучении на медицинских факультетах университетов наравне с мужчинами. Их стремления были в определенной мере поддержаны правительством, периодической печатью, обществом, а также такими учеными с мировым именем, как И.М. Сеченов и П.Ф. Лесгафт. Нехватка врачей в селе потребовала претворить в жизнь идею подготовки врачей-женщин, что требовало открытия женского медицинского института. Местом основания института был определен Санкт-Петербург, а датой начала его работы — 15 октября 1897 г. [23]. Вопрос о создании женского медицинского института в Москве поднимался в том же 1897 г. на XII Международном съезде врачей, делегатом которого был Александр Фохт [23–25]. Однако только в 1906 г. начали работать медицинские отделения при Высших женских курсах в Москве, где преподавал А.Б. Фохт [23].

К концу XIX в. Александр Богданович был крупнейшим московским кардиологом, известным лечащим врачом, специалистом по болезням сердца и глубоким оригинальным патологом-экспериментатором. Исходя из потребностей клиники, он избрал генеральной линией своих исследований экспериментальную кардиологию, по которой опубликовал три монографии: «Исследования о воспалении околосердечной сумки» (1899), «О функциональных и анатомических нарушениях сердца при закрытии венечных артерий» (1901) и «О нарушениях кровообращения и деятельности сердца при эмболии легочной артерии» (1903) (последняя написана в соавторстве с В.К. Линдеманом) [15]. В последней работе А.Б. Фохт и В.К. Линдеман первыми открыли явление «разгрузочного» пульмокоронарного рефлекса (снижение артериального и венозного давления и замедление темпа сердечных сокращений при острой перегрузке легочного кровообращения). Впоследствии его еще изучат и подтвердят Н.А. Струев (1908), Г. Швигк (1935) и В.В. Парин (1941, 1946). Заметим, что именно В.В. Парин восстановил приоритет А.Б. Фохта и В.К. Линдемана в открытии названного рефлекса [3].

В «Кратком учебнике общей и экспериментальной патологии», изданном в 1908 г. еще до ухода А.Б. Фохта из Московского университета, он, выражая общую точку зрения, сформулировал задачи и цели общей патологии следующим образом: «Общая патология есть наука о болезненных процессах, встречающихся в животном

организме. Она изучает свойства болезнетворных причин (этиологию болезней), возникновение болезней под влиянием этих причин (патогенез болезней), стремится при этом проследить постепенный переход от нормальных физиологических процессов к патологическим, выяснить механизм, сущность, взаимную связь и значение отдельных патологических процессов и на основании полученных данных сделать общие руководящие выводы, установить общие законы, которым подчиняются многочисленные и разнообразные патологические явления» [2]. Из этого определения вытекает двойное отношение общей патологии к клинике и физиологии: с одной стороны, клиника дает общей патологии материал для изучения, а с другой — общая патология помогает врачу своими руководящими положениями анализировать патологические процессы. Такому пониманию общей патологии следовало большинство учеников А.Б. Фохта, что способствовало их успехам не только в теоретической, но и в клинической медицине [2].

### *Мировоззрения А.Б. Фохта — на страже лучших и благородных академических традиций*

Помимо научных воззрений, в чем А.Б. Фохт, безусловно, считался прогрессивно настроенным, у него также были и свои мировоззрения на перемены, которые происходили в Московском университете. А.Б. Фохт был разночинцем и являлся представителем русской либеральной врачебной интеллигенции, ставящей в основу своей жизни и работы продуктивный тяжелый труд. Мировоззрение А.Б. Фохта складывалось под влиянием революционеров-демократов — Чернышевского, Добролюбова, Писарева, Герцена, Огарева. В течение многих лет он был представителем наиболее прогрессивной большой группы профессоров медицинского факультета и стоял на страже лучших и благородных академических традиций [12]. В 1911 г. в знак протеста против реакционной политики Министра народного просвещения Л.А. Кассо вместе с группой прогрессивно настроенных профессоров он вышел в отставку из Московского университета. В 1912 г. он основал и возглавил Институт общей патологии Московских высших женских курсов при 2-й Градской больнице (ныне кафедра патофизиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова) [14]. А.Б. Фохт принимал живое участие в проведении пироговских съездов, был одним из создателей и активным деятелем Московских обществ — медицинского и терапевтического, Российского эндокринологического общества [21].

В первое десятилетие XX в. сформировалась самая крупная научная школа в Московском университете. Она была создана А.Б. Фохтом [4]. Его школа была не терапевтической, а общепатологической. И именно из нее вышли такие крупные патологи, как А.И. Тальянцев, В.Г. Коренчевский, В.К. Линдеман, Г.П. Сахаров. Научная школа А.Б. Фохта оказала решающее влияние на научное становление ряда видных клиницистов, таких как А.И. Щербаков, Г.И. Россоломо и Д.Д. Плетнёв [4]. Отечественная кардиология берет свое начало именно от классических клинико-экспериментальных работ А.Б. Фохта и его учеников, заложивших основы экспериментальной патологии сердца.

Основоположники кардиологии в СССР — Д.Д. Плетнёв и В.Ф. Зеленин (Москва), Г.Ф. Ланг (Ленинград), Н.Д. Стражеско (Киев), С.С. Зимницкий (Казань) — продолжали разработку проблем кардиологии в духе традиций С.П. Боткина, А.А. Остроумова, А.Б. Фохта (функциональный, клинико-экспериментальный подход)

в рамках общетерапевтической клиники, т.е. на кафедрах внутренних болезней [26].

Один из основоположников кардиологии в СССР Владимир Филиппович Зеленин также называл А.Б. Фохта в числе своих учителей. В первой четверти XX в. усилиями прежде всего школы А.Б. Фохта был заложен фундамент быстрого развития экспериментальной кардиологии в России [4]. Характерным примером может служить творчество одного из основоположников врачебной специальности «внутренние болезни» в СССР профессора Московского университета Дмитрия Дмитриевича Плетнёва — выдающегося кардиолога, известного также работами по общей патологии [4]. Д.Д. Плетнёв, последователь А.Б. Фохта и крупнейшего берлинского клинициста Ф. Крауса, возглавлял кафедры факультетской, а затем госпитальной терапии Московского университета (1917–1929), терапевтическую клинику Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, 2-ю кафедру терапии Центрального института усовершенствования врачей (1930–1937) и одновременно Институт функциональной диагностики и экспериментальной терапии (с 1932 г.).

В 1918 г., после Октябрьской революции А.Б. Фохт возвращается в родной ему Московский университет и, будучи избранным деканом медицинского факультета, ведет в нем в течение нескольких лет организационную работу. Проработал А.Б. Фохт в Московском университете более полувека — с 1870 по 1926 г. Он был избран членом Моссовета, а Правительство удостоило его звания заслуженного деятеля науки [27]. По воспоминаниям Н.Н. Сиротинина, в 1925 г., будучи уже пожилым человеком, А.Б. Фохт продолжал преподавательскую деятельность. Студенты охотно слушали его лекции, аудитории были переполнены. Лекции сопровождалась традиционными демонстрациями: пороков сердца и анафилактического шока у собак; другие острые эксперименты с записью на кимографе. Ближайшие помощники А.Б. Фохта отзывались о нем как о человеке больших душевных качеств. В следующем учебном году (1925/1926) его здоровье ухудшилось, сильный от природы организм начал сдавать. В 1926 г. Союз всероссийских терапевтических съездов избрал Александра Богдановича почетным членом. Крупнейшие клиницисты приглашали его на консультации к сердечным больным. Еще в 1928 г. Н.Н. Сиротинин встретил его спешащим на один из таких консилиумов. Тогда ему было 80 лет [22].

Ушел из жизни Александр Богданович Фохт 23 августа 1930 г. от сепсиса, немногим не дожив до 82 лет [21].

Стоит сказать о А.Б. Фохте не только как о выдающемся враче, ученом и педагоге XIX–XX веков, но и как о культурном, просвещенном и интересном человеке. Великой личностью Александр Богданович Фохт стал благодаря не только тому, что он был преданным до конца своему более чем полувековому делу, но и тому, как он проводил свой досуг между исследованиями и осмотром больных. Он был известен и как блестящий чтец-декламатор: выступал на «фохтовских субботах», которые устраивал у себя дома в Большом Власьевском переулке в Москве, также на вечерах у Н.В. Давыдова (судебный и общественный деятель, председатель литературно-театрального комитета Малого театра) и в литературно-художественном кружке своего друга Г.И. Россолимо. Участниками «фохтовских суббот» были историк В.О. Ключевский, философы В.С. Соловьёв, Л.М. Лопатин, С.Н. Трубецкой, юристы А.Ф. Кони, С.А. Муромцев, литературовед Н.И. Стороженко, экономист А.А. Мануйлов, артисты А.П. Ленский, Е.М. Садовская, поэты

К.Д. Бальмонт, А. Белый и др. [28]. С большим удовольствием эти «субботы» посещал выдающийся клиницист, основатель школы клиники внутренних болезней, отец российской ревматологии М.П. Кончаловский [29]. Фохт был знаком с И.С. Тургеневым, Л.Н. Толстым и А.П. Чеховым [28].

По воспоминаниям Д.Д. Плетнёва, Александр Богданович Фохт, будучи блестящим патологом и клиницистом, интересовался театром, литературой, музыкой [30]. Так, еще со студенческих лет он был тесно связан с Малым театром, поддерживал дружеские отношения с М.Н. Ермоловой, С.Л. Кузнецовым, М.Ф. Лениным, Г.Н. Федотовой, А.И. Южиным, А.А. Яблочкиной и др. [28]. Его беседы о выдающихся деятелях науки и искусства, из которых со многими он был близок, делали его незаменимым историографом целой большой эпохи русской жизни, тем более интересным, что формой рассказа Александр Богданович владел в совершенстве [30]. По воспоминаниям Н.Н. Сиротинина, А.Б. Фохт в свободное время охотился в Орловской губернии; он был красив и «в нем было что-то тургеневское» [22]. В.И. Бородулин назвал его патриархом московской терапевтической клиники [4]. По воспоминаниям профессора Д.М. Россыцкого, Александр Богданович был идеалом доброты, отзывчивости, высокой честности, беззаветной любви к правде, как ученый он был энтузиаст в научной работе, вечный труженик, поразительно одаренный человек, замечательнейший экспериментатор, талантливейший преподаватель и исключительный лектор. Об А.Б. Фохте, некогда студент медицинского факультета московского университета, а после — знаменитый писатель А.П. Чехов говорил, что он лучший лектор России [16].

## Заключение

С деятельностью профессора А.Б. Фохта связана целая эпоха в истории российской медицины. Им внесен колоссальный вклад в развитие клинической патофизиологии. А.Б. Фохт смог реализовать много своих идей: организовал учебный процесс на кафедре общей патологии (патофизиологии) на базе клинко-экспериментальных данных; основал студенческий научный кружок; создал научную лабораторию и институт; внедрил в медицинское образование доминирующее положения его школы — клинко-экспериментальное направление в общей патологии и патофизиологии. Развитие этого направления совпало с тенденциями отечественной и зарубежной клинической медицины — приданием ей научных основ. С идеями А.Б. Фохта совпадали взгляды выдающегося терапевта С.П. Боткина, что подтверждает актуальность направления, развиваемого Александром Богдановичем. При его посредничестве был построен целый наукоград — клинический городок на Девичьем поле, ставший главной научной базой совершенствования преподавания и самой сути клинической медицины и, конечно же, патофизиологии.

Мировой интерес к российской медицине особенно проявился на XII Международном съезде врачей, в работе которого принял участие А.Б. Фохт. Спустя годы авторитет Александра Богдановича и его школы получил признание российского медицинского сообщества, вокруг него сформировалась целая плеяда знаменитых учеников, многие из которых работали за рубежом. Один из них — В.Г. Коренчевский — организовал научные геронтологические лаборатории в Великобритании и в США, где ученые сообщества провозгласили его «отцом геронто-

логии». Эта школа стала одной из крупнейших не только в России, но и в мире.

А.Б. Фохт определил основные векторы патофизиологии, что ускорило ее развитие в XX и XXI веках. Учитывая огромный вклад великого педагога, ученого, клинициста А.Б. Фохта в развитии и становлении Московской научно-педагогической школы патофизиологов, научному студенческому кружку кафедры патофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова решением ее коллектива присвоено имя профессора А.Б. Фохта: Александр Богданович организовал кружок в 1880 г. — в год избрания его профессором кафедры общей патологии Московского университета. Главным кредо научного кружка стало **Ignoti nulla curatio morbi** («нельзя лечить нераспознанную болезнь», «что хорошо распознается, хорошо лечится» (Цельс) — кредо, отражавшее взгляды А.Б. Фохта на суть клинической патофизиологии и на ее место в современной клинической медицине. Именно с учетом этой идеи воспитываются,

проводят исследования и внедряют в жизнь их результаты современные студенты-кружковцы патофизиологи Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

#### Источник финансирования

Не указан.

#### Конфликт интересов

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

#### Выражение признательности

Авторы данной статьи выражают признательность сотрудникам Музея истории медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор — М.Ю. Черниченко) и Центральной научной медицинской библиотеки (директор — Б.Р. Логинов) за возможность доступа к оригиналам первоисточников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцев Ан.Д., Казанцев Ал.Д., Коваленко Ю.А. Как Склифосовский клинику организовал // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т.2. — №2(13) — С. 49–53. [Kazantsev AnD, Kazantsev AlD, Kovalenko IA. How did N.V.Sklifosovsky organize the clinic. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh I spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016; 2(13): 49–53 (In Russ).]
2. Шилинис Ю.А. Основоположник клинко-экспериментального направления в патологии А.Б.Фохт (1848–1930): к 150-летию со дня рождения // *Архив патологии*. — 1998. — Т.60. — №6 — С.58–62. [Shilinis IA. A.B.Fokht (1848–1930) — founder of a clinical-experimental branch in pathology. *Arkhiv Patologii*. 1998; 60(6): 58–62 (In Russ).]
3. Шилинис Ю.А. А.Б.Фохт — один из основоположников экспериментальной патологии и кардиологии в России (к 150-летию со дня рождения) // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2000. — №1 — С.3–5. [Shilinis IA. A.B.Fokht — one of the founders of experimental pathology and cardiology in Russia: (The 150<sup>th</sup> anniversary of birth). *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimentalnaya Terapiya*. 2000; (1): 3–5. (In Russ).]
4. Бородулин В.И. *Клиническая медицина от истоков до 20-го века*. — М.: Российское общество историков медицины; 2015. [Borodulin VI. *Klinicheskaya meditsina ot istokov do 20-go veka*. — Moscow.: Rossiiskoye obshchestvo istorikov meditsiny. 2015. (In Russ).]
5. Бородулин В.И., Глянцев С.П. Наши подходы к изучению проблемы научных клинических школ в России // *Российских историков медицины труды по истории медицины*. — Альманах РОИМ. Том 1. — 2016. — С. 222–228. [Borodulin VI, Glyantsev SP. Our approaches to the study of the problems of scientific clinical schools in Russia. // *Rossiiskikh istorikov meditsiny trudy po istorii meditsiny*. — *Al'manakh ROIM. Tom 1*. 2016; 222–228 (In Russ).]
6. Фохт-Ларионова Т. Воспоминания Т. Фохт-Ларионовой // *Российский Архив: История Отечества в свидетельствах и документах XVIII–XX вв.: Альманах*. — М.: Студия ТРИТЭ: Рос. Архив, 2001. — Т. XI. — 643–661. [Fokht-Larionova T. Vospominaniya T. Fokht-Larionovoi. *Rossiyskii Arkhiv: Istoriya Otechestva v svдетельствakh XVIII–XX vv.: Al'manakh*. — М.: studiya TRITE: Ros. Arkhiv, 2001. — Т. XI. — 643–661 (In Russ).]
7. *Публикации, предисловия и комментарии Н. А. Дмитриевой*. — М.: Прогресс-Традиция, 2003. [Publikatsii, predisloviya I kommentarii N.A.Dmitrievoi. Moscow: Progress-Tradiitsiya; 2003. (In Russ).]. Available from: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/285619#CITEREF.D0.98.D0.B7.D0.B1.D1.80.D0.B0.D0.BD.D0.BD.D0.BE.D0.B52003>
8. Толстой Л.Н. *Полное собрание сочинений. Том 83. Письма к С.А.Толстой. 1862–1886*. — М.: Государственное издательство «Художественная литература»; 1938. [Tolstoy LN. *Polnoe sobranie sochinenii. Tom 83. Pis'ma k S.A.Tolstoi. 1862–1886*. — Moscow.: Gosudarstvennoe izdatel'stvo “Khudozhestvennaya literatura”; 1938. (In Russ).]. Available from: <https://www.litmir.co/bp/?b=228511&p=65>
9. Затравкин С.Н., Сточик А.М. Становление патологической анатомии как науки и предмета преподавания в Московском университете // *Российских историков медицины труды по истории медицины*. — Альманах РОИМ. Том 1. — 2016. — С. 116–128. [Zatravkin SN, Stochik AM. Formation of pathological anatomy as a science and a teaching subject at the Moscow University. *Rossiiskikh istorikov meditsiny trudy po istorii meditsiny*. — *Al'manakh ROIM. Tom 1*. 2016; 116–128 (In Russ).]
10. Порядин Г.В., Розанова И.Е. К 100-летию кафедры патофизиологии РГМУ им. Н.И.Пирогова. Научные школы патофизиологов РГМУ // *Лечебное дело*. — 2010. С.82–87. [Poryadin GV, Rozanova IE. K 100-letiyu kafedry patofiziologii RGMU im. N.I.Pirogova. Nauchnye shkoly patofiziologov RGMU. *Lechebnoe delo*. 2010; 82–87 (In Russ).]
11. Страшун И.Д. *175 лет первого Московского государственного медицинского института*. — М.: Медгиз; 1940. [Strashun ID. *175 let pervogo Moskovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta*. — Moscow.: Medgiz; 1940. (In Russ).]
12. Андреев Ф.А. Из истории Московской школы патологов. Александр Богданович Фохт. (1848–1930) // *Архив патологии*. — 1949. — Т.6. — С. 28–37. [Andreev F.A. Iz istorii Moskovskoi shkoly patologov. Alexandr Bogdanovich Fokht. (1848–1930). *Arkhiv patologii*. 1949; Vol.6.: 28–37. (In Russ).]
13. Павленко С.М., Войнов В.А. Александр Богданович Фохт. (К 125-летию со дня рождения) // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 1973. — №5 — С.91–94. [Pavlenko SM, Voinov VA. Aleksandr Bogdanovich Fokht. (K 125-letiyu so dnya rozhdeniya). *Patologicheskaya fiziologiya I experimental'naya terapiya*. 1973; (5): 91–94. (In Russ).]
14. Шилинис Ю.А. А.Б.Фохт (1848–1930 гг.) и его научный вклад в развитие клинической медицины (к 150-летию со дня рождения) // *Клиническая медицина*. — 1998. — Т.76. — №11 — С.77–79. [Shilinis IA. A.B.Fokht (1848–1930 gg.) i ego nauchnyi vklad v razvitie klinicheskoi meditsiny (k 150-letiyu so dnya rozhdeniya). *Klinicheskaya meditsina*. 1998; 76(11): 77–79. (In Russ).]
15. Шилинис Ю.А. *История формирования направлений общей патологии и научной школы А.Б.Фохта*. Дис. ... докт. наук. — Москва; 1994. [Shilinis IA. *Istoriya formirovaniya napravlenii obshchei patologii I nauchnoi shkoly A.B.Fokhta*. [dissertation] Moskva; 1994. (In Russ).]

16. Российский Д.М. Проф. А.Б.Фохт // *Русская Клиника*. — 1930. — Т.77–78. — № 9–10 — С.185–187. [Rossiiskii DM. Prof. A.B.Fokht. *Russkaya Klinika*. 1930; 77–78 (9–10.): 185–187. (In Russ).]
17. Зырянова Д.Н. Имя Н.В. Склифосовского в лечебных учреждениях // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т.2. — №2(13) — С. 42–44. [Zyryanova DN. Medical hospitals named after N.V. Sklifosovsky. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh I spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016; 2(13): 42–44. (In Russ).]
18. Батаев Х.М., Шилинис Ю.А. Формирование клинико-экспериментального направления патофизиологии на кафедре общей патологии Московского университета под руководством А. Б. Фохта в 1879–1914 гг. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2001. — №3 — С.8–15. [Bataev KM, Shilinis IA. Forming of the clinical experimental trend of the pathophysiology at the chair of general pathology of the Moscow University under prof. A.B. Fokht's guidance in 1879–1914. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov*. 2001; (3): 8–15. (In Russ).]
19. Литвицкий П.Ф., Шилинис Ю.А., Батаев Х.М. *Кафедра патофизиологии Императорского Московского университета I МГУ — I ММИ — ММА имени И.М.Сеченова (История становления и развития)*. — М.: Издательский дом «Русский врач»; 2004. [Litvitsky P.F., Shilinis Yu.A., Bataev Kh.M. *Kafedra patofiziologii Imperatorskogo Moskovskogo universiteta I MGU — I MMI — MMA imeni I.M.Sechenova (Istoriya stanovleniya i razvitiya)*. — М.: Izdatel'skii dom «Russkii vrach»; 2004. (In Russ).]
20. Килина Е.Б., Галяткина Т.Ю. Авторитет Н.В. Склифосовского среди иностранных врачей // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т.2. — №2(13) — С. 61–63. [Kilina EB, Galyatkina TY. N.V. Sklifosovsky's authority among foreign doctors. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh I spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016; 2(13): 61–63. (In Russ).]
21. Российский Д.М. Александр Богданович Фохт — основоположник Московской школы патофизиологов, 1848–1930. (к 100-летию со дня рождения) // *Природа*. — 1949. — Т.11. — С.73–74. [Rossiiskii DM. Aleksandr Bogdanovich Fokht — osnovopolozhnik Moskovskoi shkoly patofiziologov, 1848–1930. (K 100-letiyu so dnya rozhdeniya). *Priroda*. 1949; 11; 73–74. (In Russ).]
22. Сиротинин Н.Н. Александр Богданович Фохт (К 100-летию со дня рождения. Род. в 1848 г.) // *Врачебное дело*. — 1949. — Т.8. — С.739–742. [Sirotnin NN. Alexandr Bogdanovich Fokht (K 100-letiyu so dnya rozhdeniya. Rod. v 1848 g.). *Vrachebnoe delo*. 1949; 8; 739–742. (In Russ).]
23. Джуряева Д.Ф. История появления высшего женского медицинского образования в России в XVIII–XX веках // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т.2. — №2(13) — С. 32–34. [Dzhuraeva DF. The history of appearance of women's medical education in Russia in XVIII–XX centuries. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh I spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016; 2(13): 32–34. (In Russ).]
24. Чеховский В. *XII Международный съезд врачей. Москва, 1897*. М., 1899. [Chekhovskii V. *XII Mezhdunarodnyi s'ezd vrachei. Moskva, 1897*. Moscow, 1899. (In Russ).]
25. Войнов В.А. Профессор А.Б.Фохт и его роль в развитии кафедры патофизиологии I ММИ им. И.М.Сеченова // *Труды I-го Московского медицинского института им. И.М.Сеченова*. М. — 1969. — Т.66. — С.32–37. [Voinov VA. Professor A.B.Fokht I ego rol' v razvitii kafedry patofiziologii I MMI im. I.M.Sechenova. *Trudy I-go Moskovskogo meditsinskogo instituta im. I.M.Sechenova*. Moscow. 1969; 66: 32–37. (In Russ).]
26. Бородулин В.И., Тополянский А.В. Этапы становления кардиологии в СССР как самостоятельной области клинической медицины (Научно-учебной дисциплины и врачебной специальности) // *Клиническая медицина*. — 2012. — № 12 — С.74–76. [Borodulin VI, Topolyanski AV. Etapy stanovleniya kardiologii v SSSR kak samostoyatel'noi oblasti klinicheskoi meditsiny (Nauchno-uchebnoi distsipliny I vrachebnoi spetsial'nosti). *Klinicheskaya meditsina*. 2012; (12): 74–76. (In Russ).]
27. Российский Д.М. Александр Богданович Фохт — основоположник отечественной эндокринологии и создатель московской школы патофизиологов. /29.IX.1848 — 23.VIII.1930/ // *Фельдшер и акушерка*. — 1951. — Т.5. — С.52–54. [Rossiiskii DM. Aleksandr Bogdanovich Fokht — osnovopolozhnik otechestvennoi endokrinologii I sozdatel' moskovskoi shkoly patofiziologov. /29.IX.1848 — 23.VIII.1930/. *Fel'dsher i akusherka*. 1951; 5: 52–54. (In Russ).]
28. Фохт Александр Богданович. Издательство «Лик России». [Fokht Alexandr Bogdanovich. Izdatel'stvo «Lik Rosii». (In Russ.)]. Available from: [http://likrus.ru/abc\\_database/object/4709](http://likrus.ru/abc_database/object/4709)
29. Сименюра С., Кулаков В., Фирсенкова А., Насырлаева М., Алхасова М., Ивлев А. и другие. *Серия «Жизнь замечательных врачей». Культура — это судьба. Посвящается 140-летию со дня рождения Максима Петровича Кончаловского*. Под общей редакцией проф. Верткина А.Л. — М., 2015. [Simenyura S, Kulakov V, Firsenkova A, Nasyrlyeva M, Alkhasova M, Ivlev A I drugie. *Seriya "Zhizn' zamechatel'nykh vrachei". Kultura — eto sud'ba. Posvyashchaetsya 140-letiyu so dnya rozhdeniya Maksima Petrovicha Konchalovskogo*. Pod obshchei redaktsiei prof. Vertkina AL. Moscow. 2015. (In Russ).]
30. Плетнев Д. Памяти профессора А.Б. Фохта // *Клиническая медицина*. — 1930. — Т.8. — №21–22 — С.1241–1242. [Pletnev D. Pamyati professora A.B.Fokhta. *Klinicheskaya meditsina*. 1930; 8(21–22):1241–1242. (In Russ).]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Литвицкий Пётр Францевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **e-mail:** litvicki@mma.ru,  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>, **Researcher ID:** N-7294-2014

**Мальцева Лариса Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00 (доб. 37-77), **e-mail:** lamapost@mail.ru

**Морозова Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00 (доб. 37-77), **e-mail:** morozova\_ol@list.ru

**Горбачёв Никита Алексеевич**, студент 4-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **e-mail:** nikit.gorbacheff@yandex.ru



## Сергей Анатольевич Бойцов



23 января 2017 г. исполнилось 60 лет со дня рождения заслуженного врача Российской Федерации, директора Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Сергея Анатольевича Бойцова.

Сергей Анатольевич родился в Ленинградской области. После окончания школы в 1974 г. поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, где сформировался как врач и увлекся научной работой.

С 1980 по 1984 г. Сергей Анатольевич проходил службу на Краснознаменном Северном флоте в качестве начальника медицинской службы атомной подводной лодки. По окончании службы поступил в адъюнктуру при ленинградской кафедре военно-морской и госпитальной терапии Военно-медицинской академии, которую успешно окончил в 1987 г. Последовательно защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата (1988) и доктора (1996) медицинских наук, темой изучения последней стали резервные пути лечения хронической недостаточности кровообращения. В 1997 г. С.А. Бойцову присвоено звание профессора.

С 1987 по 2002 г. прошел путь от старшего ординатора до начальника кафедры и клиники военно-морской и госпитальной терапии Военно-медицинской академии. С 2003 г. исполнял обязанности директора Центрального клинико-диагностического комплекса и заведующего кафедрой внутренних болезней НМХЦ им. Н.И. Пирогова. С февраля 2006 г. работал в качестве заместителя по науке/первого заместителя генерального директора ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. С марта 2011 г. по настоящее время Сергей Анатольевич возглавляет ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, одновременно являясь главным внештатным специалистом по медицинской профилактике Минздрава России и экспертом Всемирной организации здравоохранения по вопросам эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний; заведует кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

В рамках его работы главным внештатным специалистом по медицинской профилактике и при его непосредственном активном участии расширена и укреплена сеть структур профилактического направления. В 83 субъектах Российской Федерации функционируют центры медицинской профилактики, значительно возросло число центров здоровья, отделений и кабинетов медицинской профилактики. Подготовлены проекты важнейших нормативных документов, получившие в дальнейшем характер приказов федерального и ведомственного уровней.

Активное участие Сергей Анатольевич принял в разработке и внедрении отдельных разделов государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Спектр научных интересов профессора С.А. Бойцова весьма широк: важнейшим направлением его научной деятельности являются изучение распространенности и организация лечения острого коронарного синдрома, осложнения которого представляют собой одну из основных причин смерти населения в нашей стране. Сергеем Анатольевичем был создан крупнейший в стране регистр больных с данным видом патологии, включающий более 110 тыс. человек. С 2008 по 2011 г. С.А. Бойцов был координатором по созданию сосудистых центров в России в части, касающейся лечения острого коронарного синдрома.

Значительная часть работ С.А. Бойцова посвящена изучению особенностей клинической картины и патогенеза артериальной гипертонии у мужчин и женщин разного возраста. В результате этих исследований получены принципиально важные выводы о наличии хорошо очерченных клинико-патогенетических вариантов артериальной гипертонии, определяемых главным образом полом и возрастом. Описание этих клинико-патогенетических вариантов артериальной гипертонии позволило разработать алгоритм целенаправленного изучения генетических механизмов данного заболевания.

В течение многих лет профессор С.А. Бойцов с учениками проводит исследования по хронической сердечной недостаточности, в результате чего были получены новые научные знания, позволившие пролить свет на механизмы патогенеза заболевания.

На основании изучения клинических проявлений и патогенеза неревматических миокардитов Сергеем Анатольевичем был разработан и предложен диагностический алгоритм, который позволил не только с высокой степенью достоверности верифицировать малосимптомные миокардиты и прогнозировать характер их течения, но и дал возможность получить принципиально новую информацию об особенностях воспалительного процесса и фиброзировании ткани сердца. Трудно переоценить и новые данные о современной структуре инфекционных возбудителей миокардитов.

Следует отметить работы профессора С.А. Бойцова в области изучения нарушений сердечного ритма, где им предложен принципиально новый подход к использованию возможностей спектрально-временного картирования и wavelet-анализа ЭКГ высокого разрешения, что позволило существенно упростить и конкретизировать получаемые результаты и тем самым способствовать реальному их внедрению в практику, что, в свою очередь, дало возможность оценивать характер и выраженность нарушений электрофизиологических процессов в ткани предсердий с помощью неинвазивных способов.

В настоящее время научная деятельность С.А. Бойцова посвящена проблемам широкой распространенности социально значимых хронических неинфекционных заболеваний и смертности от них; изучению факторов риска этих заболеваний, как традиционных, так и новых; организации и проведению ретроспективного анализа механизмов изменения смертности населения; разработ-

ке эпидемиологических моделей оценки риска развития неинфекционных заболеваний; выработке научно обоснованных целенаправленных профилактических мероприятий. В 2012 г. по инициативе и под руководством Сергея Анатольевича было организовано крупнейшее проспективное эпидемиологическое исследование, включившее более 20 тыс. человек из 12 российских регионов с различными социодемографическими, экономическими и климатогеографическими характеристиками, и проведены фундаментальные исследования по изучению причин смертности с соответствующей выработкой рекомендаций по их контролю.

Под руководством С.А. Бойцова создана и внедрена система диспансеризации, усовершенствован процесс диспансерного наблюдения за больными с хроническими неинфекционными заболеваниями, разработаны нормативно-правовая база и законодательные акты в этом важном разделе медицины.

За период научной деятельности Сергеем Анатольевичем опубликовано более 560 статей в высокорейтинговых российских и зарубежных журналах. Он является соавтором ряда коллективных монографий, учебников, клинических рекомендаций, имеет 7 патентов на изобретение. Под руководством профессора С.А. Бойцова выполнены 26 кандидатских и 7 докторских диссертаций; в настоящее время продолжается работа с 4 докторантами.

Многолетний добросовестный труд С.А. Бойцова отмечен заслуженными наградами: орденом «Знак почета», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», почетными грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации, медалью НИИ кардиологии СО РАМН «За вклад в развитие кардиологии Сибири», золотой медалью и дипломом V Конгресса ас-

социации кардиологов стран СНГ «За вклад в развитие кардиологии».

Трудно переоценить активную общественную деятельность Сергея Анатольевича в качестве президента Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, вице-президента Российского кардиологического общества, члена правления ряда других научных медицинских обществ. Как эксперт Всемирной организации здравоохранения он активно участвует в разработке программ по планированию профилактических и эпидемиологических мероприятий в России и за рубежом.

В настоящее время Сергей Анатольевич продолжает активную работу на посту директора крупного Федерального медицинского центра, передает опыт молодежи: читает лекции студентам, руководит работой с интернами и клиническими ординаторами на кафедре. Он является председателем Диссертационного и Ученого советов ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, членом ряда других советов, руководителем научной платформы «Профилактическая среда» Научного совета Минздрава России. Профессор С.А. Бойцов — главный редактор журналов «Профилактическая медицина» и «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», член редколлегии ведущих российских журналов и журнала *Journal of Cardiovascular Medicine*, издаваемого под эгидой Европейского общества кардиологов.

*Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Сергея Анатольевича с юбилеем и желают ему отличного здоровья, счастья, неиссякаемой бодрости и творческой активности, новых идей и успехов в трудовой деятельности!*

## Виктор Александрович Тутельян



8 февраля 2017 г. исполнилось 75 лет академику РАН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники доктору медицинских наук, профессору Виктору Александровичу Тутельяну.

Виктор Александрович родился в Москве, в 1965 г. окончил лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И.М. Сеченова.

Академик В.А. Тутельян — крупный ученый и талантливый организатор науки. Им создана научная школа, направлениями которой стали вопросы питания в нашей стране и за рубежом. Важнейшее практическое значение имеют его приоритетные работы в области совершенствования системы оценки безопасности пищи, включая безопасность генетически модифицированных организмов. Под руководством и непосредственном участии Виктора Александровича впервые в России создана самая строгая в мире система оценки безопасности нанотехнологий и наноматериалов. Эти исследования обеспечили дальнейшее развитие законодательной и нормативно-методической системы оценки качества и безопасности пищевой продукции не только в Российской Федерации, но и на территории стран Таможенного союза. Нормативно-методические разработки внедрены в практику Роспотребнадзора, Ростехрегулирования и всего агропромышленного комплекса страны. Во исполнение Поручения Президента РФ от 26 июня 2015 г. № 1259 под руководством В.А. Тутельяна разработано научное обоснование для Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года.

В.А. Тутельян — автор более 700 научных работ, из них более 80 статей, 6 монографий, 14 учебников и учебно-методических пособий опубликованы в течение последних 5 лет; им запатентовано 40 рацпредложений.

Большое внимание академик В.А. Тутельян уделяет интеграции науки и образования, подготовке медицинских и научных кадров. Им подготовлено более 1000 специалистов; разработаны и внедрены новые программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «диетология» для врачей и диетсестер, а также программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «гигиена питания».

Под руководством Виктора Александровича выполнены 16 докторских и 47 кандидатских диссертаций, утвержденных ВАК Российской Федерации, из них 4 докторских и 9 кандидатских — в течение последних 5 лет.

Деятельность В.А. Тутельяна отмечена многими правительственными наградами: орден Почета, медали «За

заслуги перед отечественным здравоохранением», «За доблестный труд», «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», золотая медаль «За вклад в развитие агропромышленного комплекса России», почетные грамоты Президиума РАМН и Федерального агентства научных организаций; отмечен Благодарностью Правительства Российской Федерации. Виктор Александрович является Почетным работником науки и техники Российской Федерации и Отличником здравоохранения. Он лауреат премий Российской академии медицинских наук имени Ф.Ф. Эрисмана, имени А.А. Покровского, имени Т.И. Ерошевского.

Научный авторитет В.А. Тутельяна признан в нашей стране и за рубежом. Виктор Александрович неоднократно представлял нашу страну на крупных международных научных форумах, являлся экспертом от России при подготовке Римской декларации по питанию, принятой 2-й Международной конференцией ФАО/ВОЗ по питанию в 2014 г., руководителем Национальной контактной точки Комиссии Кодекс Алиментариус ФАО/ВОЗ в Российской Федерации.

Являясь членом Президиума РАН, и.о. академика-секретаря отделения медицинских наук Российской академии наук В.А. Тутельян планирует и координирует работу по определению приоритетных направлений медицинской науки, а также редакционно-издательского отдела, работу по подготовке научных кадров.

Виктор Александрович является главным редактором журналов «Вопросы питания» и «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», членом редколлегии журналов «Вестник РАМН», «Токсикологический вестник», «Пищевая промышленность» и ряда других. В качестве главного специалиста-диетолога Минздрава России он ведет активную работу по развитию и совершенствованию диетологической помощи населению.

Важнейшей и редкой особенностью В.А. Тутельяна является его уникальная способность связывать достижения фундаментальной науки о питании с конкретными задачами практического здравоохранения и народного хозяйства.

Виктора Александровича отличают широкая эрудиция, исключительное трудолюбие, высокое чувство ответственности, государственный подход к решению стоящих перед ним задач. Это человек яркого таланта, элегантного жизненного и научного вкуса, интеллигентности. Его трудолюбие, широкий диапазон интересов, высокая ответственность, компетентность и профессионализм, коммуникабельность и огромные организационные способности, эрудиция и творческое отношение к делу, мудрость, личное обаяние и неиссякаемая энергия вызывают глубокое уважение коллег.

*Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Виктора Александровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, долгих лет жизни и дальнейших творческих успехов на благо отечественной медицинской науки и здравоохранения!*

# Александр Николаевич Стрижаков



Исполнилось 80 лет со дня рождения академика РАН Александра Николаевича Стрижакова — заслуженного деятеля науки России, талантливого врача и педагога, ученого с мировым именем, одного из крупнейших отечественных исследователей и новаторов в области акушерства, гинекологии и перинатологии.

Александр Николаевич родился 12 февраля 1937 г. в Куйбышеве (ныне Самара). В 1960 г. окончил Куйбышевский медицинский институт, затем в течение 3 лет работал врачом акушером-гинекологом родильного дома г. Чапаевска. В 1963 г. был зачислен в клиническую ординатуру ВНИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР и после успешного ее окончания рекомендован для обучения в аспирантуре. В 1968 г. А.Н. Стрижаков защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и с 1970 г. начал работать в Первом Московском медицинском институте — сначала в качестве ассистента, а затем доцентом кафедры акушерства и гинекологии. В 1977 г. Александр Николаевич блестяще защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Патогенез, клиника и терапия генитального эндометриоза», а в 1979 г. ему было присвоено звание профессора. В 1993 г. он избран членом-корреспондентом РАН, в 1999 — действительным членом РАМН, в 2014 — академиком РАН. Академик А.Н. Стрижаков в течение 35 лет возглавляет кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Научные интересы академика А.Н. Стрижакова охватывают широкий круг наиболее актуальных вопросов акушерства, гинекологии и перинатальной медицины. Он является инициатором комплексных научных разработок, посвященных применению новейших технологий в медицине. Он уделяет большое внимание развитию педагогической науки. В многочисленных публикациях им подняты вопросы совершенствования преподавания в высшей школе: спектр рассматриваемых проблем затрагивает не только специальные аспекты преподавания акушерства и гинекологии, но и принципиальные вопросы последиplomной подготовки специалистов. Являясь верным учеником академика Л.С. Персианинова, А.Н. Стрижаков создал собственную школу акушеров-гинекологов, развивая в ней все то передовое, что служит прогрессу российской медицины.

Академик А.Н. Стрижаков является основателем нового направления акушерско-гинекологической науки — перинатологии. Возглавляемым им коллективом были разработаны и внедрены в широкую клиническую практику современные методы обследования и лечения плода, позволившие значительно улучшить здоровье но-

ворожденных. Александром Николаевичем разработаны доплерометрическое исследование артериального и венозного кровотока в системе мать—плацента—плод, а также классификация степени тяжести гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при беременности высокого перинатального риска (синдром задержки внутриутробного развития плода, привычное невынашивание и синдром потери плода, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробное инфицирование, переношенная беременность, тазовое предлежание, преждевременные роды, преэклампсия, экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО). Под руководством ученого получены новые данные по патогенезу, лечению и разработке принципов акушерской тактики при преэклампсии, HELLP-синдроме, акушерских кровотечениях. Под руководством академика А.Н. Стрижакова создана научная группа, занимающаяся проблемами малоинвазивной хирургии в гинекологии, решение которых позволило оптимизировать лечение больных с различной гинекологической патологией и обосновать целесообразность проведения органосберегающих операций у больных репродуктивного возраста. В настоящее время основными направлениями кафедры, руководимой Александром Николаевичем, являются проблемы генитального эндометриоза, миомы матки, оптимизация ведения беременности и родов высокого перинатального риска.

Большую научную и практическую работу академик А.Н. Стрижаков успешно сочетает с общественной деятельностью, являясь членом Межведомственного научного Совета по акушерству и гинекологии, вице-президентом Российской ассоциации специалистов по перинатальной медицине, членом президиума Международного союза перинатологов, членом Международной академии по перинатальной медицине, членом редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Вестник РАМН», «Анналы хирургии», главным редактором журнала «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», членом Бюро отделения клинической медицины РАН.

Академик А.Н. Стрижаков является автором более 1500 научных трудов, 63 монографий по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и перинатологии, в том числе «Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты», «Гнойные воспалительные заболевания придатков матки», «Оперативная лапароскопия», «Малоинвазивная хирургия в гинекологии», «Трансвагинальная эхография: 2D и 3D методы», «Кесарево сечение в современном акушерстве», «Физиология и патология плода», «Влагалищная хирургия», «Потеря беременности», «Синдром задержки роста плода. Патогенез, диагностика, акушерская тактика», «Физиология и патология плода и плаценты», «Физиология и патология эндокринной системы плода» и многие другие. Большое внимание Александр Николаевич уделяет совершенствованию методики преподавания акушерства и гинекологии. При его не-

посредственным участии изданы учебник по акушерству и многочисленные учебно-методические руководства, пособия, сборники тестов.

Александр Николаевич — блестящий хирург, инициатор внедрения новых методов оперативного вмешательства в акушерстве и гинекологии. Являясь основателем собственной школы в акушерстве и гинекологии, он подготовил целую плеяду учеников. Под его руководством защищены 76 кандидатских и 28 докторских диссертаций.

Академик А.Н. Стрижаков — дважды лауреат Премии Правительства РФ «За разработку и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии» (2002) и «За разработку и внедрение высокотехнологичных методов исследования состояния матери и плода для обеспечения здоровья будущего поколения» (2012), премии

В.С. Груздева за лучшую монографию в области акушерства и гинекологии; в 2005 г. признан лучшим врачом России в номинации «Призвание» (за создание нового направления в медицине). Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью имени И.М. Сеченова за лучшую научную работу 2000, 2005 гг., грамотой Президента РФ «За заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки, образования и многолетнюю добросовестную работу» (2015), медалью «За заслуги перед Первым Медицинским Университетом имени И.М. Сеченова».

*Президиум РАН и редколлегия журнала «Вестник Российской академии медицинских наук» поздравляют Александра Николаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейшей активной творческой жизни.*