

ISSN 0869-6047 (Print)
ISSN 2414-3545 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



1

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ 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: Scopus, MEDLINE (PubMed), Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).
Учредитель — Российская академия 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.И. БРИКО, 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,
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

2019/том 74/№ 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 «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, кор. 1, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель». 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел. +7 (499) 737-78-04.

THE RUSSIAN ACADEMY OF 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 Scopus, MEDLINE (PubMed) Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).
Founder — The Russian Academy of 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.I. BRIKO, 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,
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

2019/ 74 (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 Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488

Publisher «PEDIATR»: 81, cor. 1, Vavilova street, Moscow, 117335, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

*Е.Н. Широкова, Ч.С. Павлов, А.Д. Карасёва,
А.М. Алиева, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин*
Эластография в диагностике неалкогольной
жировой болезни печени

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕНЕТИКИ
И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

*А.А. Сёмкина, Д.З. Османова, В.М. Алифирова,
М.А. Титова, Е.С. Королёва, С.А. Иванова*
Ассоциация полиморфных вариантов гена
мозгового нейротрофического фактора
(*BDNF* rs6265) и гена переносчика глутамата
второго типа (*SLC1A2* rs4354668) с течением
рассеянного склероза у пациентов,
проживающих в Томской области

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ**

Т.И. Вазагаева, Р.В. Ахупкин, Ю.А. Александровский
Роль мозгового нейротрофического фактора
в возникновении эффектов антидепрессантов
при терапии депрессии

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Е.Л. Куренков, В.С. Рыкун, С.А. Гордеева
Особенности тканевых реакций в теноновой
капсуле при прогрессирующей миопии

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова
История открытия околощитовидных желез, и их
роль в организме

*А.В. Степанова, К.Ю. Кулебякин, Т.Н. Кочегура,
М.В. Шестакова, В.А. Ткачук*
Однонуклеотидные полиморфизмы
в генетике сахарного диабета 2-го типа:
подходы к их идентификации

**INTERNAL DISEASES:
CURRENT ISSUES**

5 *E.N. Shirokova, C.S. Pavlov, A.D. Karaseva,
A.M. Alieva, A.V. Sedova, V.T. Ivashkin*
Elastography in the Diagnosis
of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**GENETICS AND MOLECULAR MEDICINE:
CURRENT ISSUES**

14 *A.A. Semkina, D.Z. Osmanova, V.M. Alifirova,
M.A. Titova, E.S. Koroleva, S.A. Ivanova*
Association of Polymorphic Variants
of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene
(*Bdnf* Rs6265) and Glutamate Transporter Gene
of the Second Type (*Slc1a2* Rs4354668)
with the Course of Multiple Sclerosis
in Patients Living in Tomsk Region

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ**

20 *T.I. Vazagaeva, R.V. Akhupkin, Y.A. Alexandrovsky*
The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor
in Mediating the Action of Antidepressants in the
Treatment of Depression

**OPHTHALMOLOGY:
CURRENT ISSUES**

29 *E.L. Kurenkov, V.S. Rykun, S.A. Gordeeva*
Features of Tissue Reaction in the Tenon Capsule
in Progressive Myopia

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

35 *N.G. Mokrysheva, J.A. Krupinova*
The History of the Discovery of Parathyroid Glands,
and Their Role in the Body

44 *A.V. Stepanova, K.Y. Kulebyakin, T.N. Kochegura,
M.V. Shestakova, V.A. Tkachuk*
Genetic Variants Associated
with the Development of Type 2 Diabetes:
Approaches to Their Identification

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*Е.Д. Савилов, С.Н. Шугаева, Н.И. Брико,
С.И. Колесников*

Риск — базовая концепция эпидемиологии

EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES

54 *E.D. Savilov, S.N. Shugaeva, N.I. Briko,
S.I. Kolesnikov*

Risk — A Basic Concept of Epidemiology

СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

И.И. Дедов

Персонализированная медицина

STATE OF MEDICAL SCIENCES

61 *Ivan I. Dedov*

Personalized Medicine

ЮБИЛЕИ

*Валерий Иванович Сергиенко
Лейла Владимировна Адамян*

71 *Valery I. Sergienko*

73 *Leila V. Adamyan*

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

Е.Н. Широкова, Ч.С. Павлов, А.Д. Карасёва*, А.М. Алиева, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время наблюдается рост распространенности одного из самых часто встречающихся диффузных хронических заболеваний печени — неалкогольной жировой болезни печени. Прогностически значимой в диагностике данного заболевания считается оценка стадий фиброза и стеатоза печени. Обычные методы диагностики либо не способны с высокой точностью оценить выраженность фиброза и стеатоза (ультразвуковое исследование, лабораторные тесты), либо не могут быть использованы в качестве простого скрининга (биопсия печени) вследствие своих ограничений (инвазивность, зависимость от квалификации морфолога, высокая стоимость, ограниченный участок исследования). За последние два десятилетия огромные успехи были достигнуты в неинвазивной визуализации патоморфологических изменений при болезнях печени. В этом обзоре мы изучили диагностические характеристики наиболее широко применяющихся в клинической практике неинвазивных методов визуализации, доступных для количественного определения жира и фиброза в печени: транзистентную эластографию с контролируемым параметром затухания (CAP), акустическое радиационное давление, эластографию сдвиговых волн. Сравнивая вышеперечисленные методы и их ограничения, мы пришли к выводу, что на сегодняшний день эластографические методы (немного в большей степени акустическое радиационное давление и эластография сдвиговых волн) способны с высокой чувствительностью и специфичностью (>90%) верифицировать F3-, F4-стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени, но менее достоверны в отношении ранних стадий. Степени стеатоза распознаются с умеренной точностью, что связано с отсутствием единых стандартизированных пороговых значений CAP.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, транзистентная эластография, акустическое радиационное давление, сдвиговая волна.

(Для цитирования: Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасёва А.Д., Алиева А.М., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Вестник РАМН. 2019;74(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071)

Введение

Выполнен систематизированный поиск литературных источников для обнаружения клинических исследований по применению эластографических методов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Стратегия поиска включала в себя изучение всей доступной информации, опубликованной в системах PubMed, EMBASE, MEDLINE, SCIE, LILACS, eLIBRARY за период с 2005 по 2018 г. При поиске использовались следующие ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эластография, акустическое радиационное да-

вление и фиброз печени (NAFLD, elastography, elasticity imaging techniques, liver fibrosis).

Неалкогольная жировая болезнь печени — ключевая проблема современной гепатологии

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одна из наиболее часто встречаемых форм хронических заболеваний печени во всем мире. НАЖБП относится к диффузным заболеваниям печени и представлена тремя основными клинико-морфологическими формами —

E.N. Shirokova, C.S. Pavlov, A.D. Karaseva, A.M. Alieva, A.V. Sedova, V.T. Ivashkin

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

Elastography in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Currently, there has been a progressive increase in prevalence of one of the most common diffuse chronic liver diseases — non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Assessment of the stages of liver fibrosis and steatosis is prognostically significant in diagnosis of NAFLD. Routine diagnostic methods are either not able to accurately assess the severity of fibrosis and steatosis (ultrasound, laboratory tests), or cannot be used as a simple screening tool (liver biopsy) due to such limitations as invasiveness, dependence on pathologist qualification, high cost, and limited region of interest. Over the last two decades, the great progress has been made in non-invasive visualization of pathological changes in liver diseases. In this review, we examined the diagnostic characteristics of the most widely used non-invasive imaging methods in clinical practice, available for quantitative determination of fat and fibrosis in the liver: transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP), acoustic radiation force impulse (ARFI) and shear wave elastography (SWE). Comparing these methods and their limitations, we came to conclusion, that elastographic methods (slightly more ARFI and SWE) are able to verify the F3, F4 stages of fibrosis in NAFLD with high sensitivity and specificity (>90%); however, they are less accurate for early stages. Elastographic techniques have moderate accuracy in identifying the degree of steatosis due to the lack of uniform standardized cut-off values of CAP.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, elastography, acoustic radiation force impulse.

(For citation: Shirokova EN, Pavlov CS, Karaseva AD, Alieva AM, Sedova AV, Ivashkin VT. Elastography in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071)

стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом с фиброзом и циррозом печени [1]. Значимым критерием, позволяющим отличить НАЖБП от алкогольной болезни печени, считается отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, которые составляют более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [2]. Случаи НАЖБП довольно часто ассоциированы с метаболическим синдромом, и некоторые исследователи предлагают считать НАЖБП одним из его клинических проявлений. Диагностическим критерием НАЖБП по данным магнитно-резонансной томографии или морфологического исследования является содержание липидов в гепатоцитах $\geq 5\%$ [3]. Также следует исключить другие причины жировой дегенерации печени: прием некоторых лекарственных веществ, вирусные воздействия, аутоиммунные заболевания.

В различных странах частота выявления НАЖБП колеблется и составляет в среднем 20–33% среди взрослого населения. Среди людей, страдающих от ожирения или сахарного диабета 2-го типа (СД2), распространенность НАЖБП увеличивается до 70–90% [4]. В России, по данным крупномасштабного исследования DIREG 2, частота НАЖБП в 2007 г. составляла 27%, а в 2014 — уже 37,1% (прирост больше 10%), что делает ее самым распространенным заболеванием печени — 71,6% [5]. Приблизительно у 30–40% больных НАЖБП возникает неалкогольный стеатогепатит, из них у 40–50% развивается фиброз печени [4]. В то же время, как показало шведское исследование среди пациентов, наблюдавшихся у врачей в течение 26 лет с морфологически подтвержденной НАЖБП, фиброз печени можно считать важным предиктором общей смертности и смертности, обусловленной болезнями печени [6]. НАЖБП способствует увеличению риска развития СД2, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также болезней почек [7].

Отсутствие симптоматики на ранних стадиях болезни в большинстве случаев, неуклонный рост заболеваемости НАЖБП, а также возникновение быстро прогрессирующих форм с последующей трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному создают необходимость своевременной диагностики данного заболевания. Как показали результаты недавно проведенных исследований, наличие выраженного фиброза, особенно на стадиях F3 (мостовидного фиброза) и F4 (цирроза), служит индикатором неблагоприятного прогноза у больных НАЖБП [6, 8, 9].

К факторам риска развития жировой дегенерации гепатоцитов и соединительнотканного перерождения печени в случае НАЖБП относят возраст старше 50 лет, наличие метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности, СД2, повышенного уровня ферритина, однонуклеотидного полиморфизма гена белка адипонутрина (*PNPLA3*), который участвует в регуляции липидных медиаторов воспаления, а также наличие полиморфизмов некоторых других генов [10].

Таким образом, основной контингент больных — люди с избыточной массой тела и ожирением, что, как будет показано в дальнейшем, создает дополнительные сложности для точной диагностики.

Центральная роль в развитии НАЖБП принадлежит избыточному накоплению свободных жирных кислот и отложению их производных в печени в условиях инсулинорезистентности, что вызывает прямое и опосредованное повреждение гепатоцитов [11], реакции оксидативного стресса, воспаление с выделением большого количества цитокинов и хемокинов, а также активацию

звездчатых клеток Ито, имеющих ведущую роль в запуске фиброгенеза [12]. Постоянная индукция фиброгенеза в печени запускает порочный круг, включающий в себя явление «капилляризации синусоидов», нарушение процессов обмена между гепатоцитами и кровью, что в конечном итоге приводит к развитию портальной гипертензии и цирроза печени [13].

В диагностике стеатогепатита и фиброза печени «золотым стандартом» по-прежнему остается пункционная биопсия печени. Морфологическое исследование биоптата позволяет оценить степень воспалительных изменений печени по полуколичественным шкалам (Knodell, Ishak, METAVIR [14–16]), согласно которым фиброз имеет стадии от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз), стеатоз — от S0 (отсутствует стеатоз: $< 5\%$ гепатоцитов со стеатозом) до S3 (выраженный стеатоз: 67–100% гепатоцитов со стеатозом). Но при этом биопсия все же не всегда отражает истинные патологические процессы, происходящие в печени, что напрямую зависит от опыта и квалификации морфолога, а также может быть связано с забором неинформативного материала, так как биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени. Высокая стоимость и инвазивность процедуры не позволяют использовать биопсию печени для скрининга бессимптомных пациентов, у больных в группе риска и для оценки развития фиброза в динамике.

Выявление фиброза на относительно ранних этапах позволяет своевременно назначать терапию, замедляющую прогрессирование заболевания, и предупреждать развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [17]. Таким образом, клиницистам нужны точные, объективные, воспроизводимые неинвазивные маркеры для оценки выраженности стеатоза, стеатогепатита, определения стадии фиброза, а также для стратификации риска прогрессирования заболевания. Этим требованиям соответствует сравнительно новый перспективный метод — эластография. Ее возможности позволяют решать проблему диагностики диффузных поражений печени на качественно новом уровне.

Далее мы разберем и обсудим биологические и физические основы метода, а также наиболее распространенные виды эластографии применительно к диагностике НАЖБП и цирроза в исходе неалкогольного стеатогепатита.

Эластография

Физической составляющей метода эластографии служит модуль упругости Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться растяжению или сжатию при упругой деформации. По способу расчета модуля Юнга различают компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны, при этом последняя, в свою очередь, подразделяется по видам генерации сдвиговых волн на механическую и электронную (табл. 1 [18, 19]).

В данном обзоре мы рассмотрим достоинства и недостатки эластографии сдвиговой волны. Она имеет несколько типов [19]:

- транзистентная эластография — механическое импульсное или вибрационное давление в сочетании со сдвиговыми волнами (transient elastography, TE);
- акустическое радиационное давление (acoustic radiation force impulse, ARFI), создаваемое длинным ультразвуковым сигналом с последующей оценкой получающихся продольных деформаций;

Таблица 1. Характеристика различных видов эластографии [18, 19]

Тип эластографии Параметры	Транзиентная эластография	Эластография сдвиговых волн
Описание метода	Механическое одномоментное импульсное или вибрационное давление с последующей оценкой возникших в ткани продольных деформаций	Акустическое радиационное давление с последующей оценкой возникающих сдвиговых волн
Единицы измерения	кПа	кПа или м/с
Глубина исследования	В среднем 4,5 см (диапазоны: М-зонд 2,5–6,5 см, XL-зонд 3,5–7,5 см)	До 8 см
Время исследования	От 5 до 7 мин	От 3 до 5 мин
Оборудование	Специальный эластографический аппарат	Ультразвуковой аппарат со специальной программой по обработке ультразвукового сигнала

- акустическое радиационное давление с последующей оценкой скорости сдвиговых волн: точечная эластография сдвиговых волн (point shear wave elastography, pSWE); многомерная эластография сдвиговых волн (2D/3D SWE).

Исходно физический принцип эластографии был разработан в Институте Лауэ-Ланжевена (Гренобль, Франция) в 1995 г. и в качестве методики был первоначально внедрен для контроля качества в пищевой промышленности [20]. С 2001 г. он начал применяться в медицинской практике, и на его основе разработан аппарат FibroScan. С каждым годом данная технология совершенствуется, появляются новые клинические возможности диагностики.

Ключевыми параметрами в определении эластичности печени являются эластичность паренхимы печени (liver stiffness measure, LSM) и контролируемый параметр затухания (controlled attenuation parameter, CAP).

Физические основы метода, эластичность паренхимы печени и контролируемый параметр затухания

Измерение эластичности печени основано на законе Гука, согласно которому скорость поперечных волн, проходящих через упругий объект, пропорциональна жесткости объекта (т.е. обратно пропорциональна его эластичности). Закон выражается математической формулой: $E = 3\varphi v^2$, где E представляет собой модуль Юнга (выраженный в кПа), φ — плотность ткани (выраженная в кг/м³, предполагаемая такой же, как вода), а v — сдвиг среды (представляет скорость волны в м/с). Клиническим эквивалентом модуля Юнга служит LSM. Практическое применение эластографии стало возможным благодаря разработке датчика, излучающего два типа волн. Датчик изначально импульсно генерирует медленно распространяющуюся низкочастотную (50 Гц) сдвиговую волну, а за ней — быстрые ультразвуковые волны. Эластичность паренхимы печени вычисляется как разница в скоростях распространения вибрационной и ультразвуковой волн. Величины эластичности паренхимы печени варьируют в диапазоне от 1,5 до 75 кПа. Более низкие значения указывают на более высокую эластичность печени [20].

Полученный показатель эластичности паренхимы печени отражает морфологическую стадию фиброза по системе METAVIR. По данным L. Castera и др. [21],

показатели эластичности печени в норме находятся в интервале 2,5–7,0 кПа. Стадиям фиброза F0–F1 соответствует диапазон 2,5–7,0 кПа, F2 — 7,0–9,5 кПа, F3 — 9,5–12,5 кПа, F4 — значения больше 12,5 кПа.

Эластичность печени зависит в первую очередь от стадии фиброза. Однако следует отметить, что при резком увеличении печени ее капсула не успевает растягиваться, внутрипеченочное давление увеличивается, тем самым уменьшая эластичность печеночной ткани. В клинике это наблюдается при правожелудочковой застойной сердечной недостаточности, остром гепатите и внепеченочном холестазах [20].

Согласно клиническим рекомендациям [22] по использованию эластографии, частота ошибочной интерпретации результатов TE и ARFI в клинической практике возрастает, если у пациента повышены уровень сывороточных аминотрансфераз (в 5 раз и более) и индекс массы тела (>30 кг/м²), имеются внепеченочный холестаз, правожелудочковая сердечная недостаточность или другие причины застойной печени.

Таким образом, в повседневной практике эластичность паренхимы печени не может считаться абсолютной мерой фиброза печени и должна рассматриваться в совокупности с другими клиническими показателями.

Еще одним важным диагностическим критерием НАЖБП является уровень стеатоза печени. В 2011 г. для диагностики стеатоза начали применять новый расчетный параметр CAP. Вычисление параметра основано на том, что в традиционной ультрасонографии стеатоз влияет на ультразвуковые волны, сильно ослабляя их интенсивность. При стеатозе печень становится яркой (гиперэхогенной). Данный феномен основан на формуле ослабления интенсивности: $I_z = I_0 e^{-\alpha_f z}$, где I_z представляет интенсивность ультразвука (выраженную в Вт/м²) на глубине z (выраженную в м), I_0 — начальную интенсивность (выраженную в Вт/м²), α_f — коэффициент ослабления ультразвука/контролируемый параметр затухания (выраженный в дБ/м). На коэффициент α_f в первую очередь влияют два параметра — частота излучаемой ультразвуковой волны и свойства проводящего объекта (печени). При фиксированной и известной частоте (3,5 МГц) α_f прямо пропорционален уровню стеатоза. Значения CAP зависят от количества жира в печени: чем больше жира, тем более высокие значения (варьируют от 100 до 400 дБ/м). Преимущество CAP состоит в том, что он рассчитывается одновременно с LSM, и анализируются данные одного и того же участка паренхимы печени. Данная опция до-

ступна в аппаратах эластографии последнего поколения (например, FibroScan 530 Compact, Echosens, Франция; Acuson S2000, Siemens Medical Solutions, Mountain view, Калифорния, США; Aixplorer, SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция) [23]. Результаты исследования выражаются в дБ/м и соответствуют морфологической стадии стеатоза: S0 — нет стеатоза, S1 — минимальный стеатоз, S2 — умеренный стеатоз, S3 — выраженный стеатоз [16]. Параметр количественный, однако с повышением содержания жира (>15%) в печени изменяется нелинейно [3].

Транзиентная эластография

Метод транзиентной эластографии использует в аппаратах Fibroscan (Echosens, Франция), которые состоят из вертикально ориентированного подвижного кубовидного основного корпуса и одного или нескольких цилиндрических зондов. Для правильного исследования пациент должен лечь на спину, поднять правую руку и скрестить ноги (для растяжения правых отделов грудной клетки). После нанесения геля зонд располагают перпендикулярно поверхности кожи в одном из межреберий между 9-м и 11-м ребром по правой срединноключичной линии. Движение крови в крупных сосудах способно влиять на сдвиговые волны, изменяя плотность среды. Поэтому устройство ТЕ оснащено ультразвуковым изображением ткани, которое можно использовать как в А-, так и М-режимах, что позволяет оператору исключить наличие сосудов в зоне интереса. После адекватного

позиционирования низкочастотная сдвиговая волна индуцируется небольшим поршнем, расположенным на кончике зонда, соприкасающегося с поверхностью кожи. Полученные данные обрабатываются и отображаются на экране в виде измерения эластичности печени и контролируемого параметра затухания. Неудачные измерения автоматически исключаются устройством. Аппарат производит не менее 10 измерений, на основе которых вычисляется средний результат в килопаскалях (кПа).

При ТЕ измеряется цилиндрический сегмент печени — 1 см в ширину и 4 см в длину при средней глубине 4,5 см (диапазон глубины 2,5–6,5 см при использовании М-зонда и 3,5–7,5 см — для XL-зонда), что приблизительно в 100 раз больше объема печеночного цилиндра, получаемого при биопсии печени.

Применение этого метода при НАЖБП лимитировано технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением. Преодолеть вышеописанные ограничения позволило использование зонда Probe XL для больных с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² [20].

В табл. 2 [24–28] представлены данные исследований, в которых проведена сравнительная оценка возможностей измерения LSM и биопсии печени в идентификации различных стадий фиброза у пациентов с НАЖБП [20].

Согласно результатам работы E. Carey и др. [29], при транзиентной эластографии (ТЕ) средние показатели чувствительности составили 70%, специфичности — 84%. При этом ее чувствительность возрастает при измерении

Таблица 2. Диагностическая точность эластографии по сравнению с данными биопсии печени в диагностике фиброза при неалкогольной жировой болезни печени

Исследование	Зонд	Пороговое значение LSM, кПа	Чувствительность	Специфичность	Число пациентов с биопсией печени, n
Стадия фиброза ≥F2					
Imajo и др., 2016	М	11,0	61,7	100	142
Pathik и др., 2015	М	9,1	Не указано	Не указано	110
Cassinotto и др., 2015	М	6,2	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	7,0	88	74	246
Kumar и др., 2013	М	7,0	78	79	205
Стадия фиброза ≥F3					
Imajo и др., 2016	М	11,4	85,7	83,8	142
Pathik и др., 2015	М	12,0	90	80	110
Cassinotto и др., 2015	М	8,2	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	8,7	84	83	246
Kumar и др., 2013	М	9,0	85	88	205
Стадия фиброза F4					
Imajo и др., 2016	М	14,0	100	75,9	142
Pathik и др., 2015	М	20,0	90	80	110
Cassinotto и др., 2015	М	9,5	≥90	Не указано	291
Wong и др., 2010	М	10,3	92	97	246
Kumar и др., 2013	М	11,8	90	88	205

выраженного фиброза, а также цирроза печени (F4) до 90% и более.

По результатам исследования R. Myers и др. [30] также установлено, что у больных с НАЖБП ТЕ с большей точностью определяет цирроз, чем выраженный фиброз F3. Специфичность метода позволяет исключить тяжелый фиброз и цирроз с вероятностью более 90%.

Метаанализ R. Kwok и др. [31] показал, что у пациентов с НАЖБП ТЕ определяет выраженный фиброз F \geq 3 (чувствительность 85%, специфичность 82%) и F4 (чувствительность 92%, специфичность 92%) и имеет среднюю точность для F \geq 2. Ожирение было основной причиной неудачного измерения LSM.

Было проведено проспективное многоцентровое исследование, включившее 393 пациента с НАЖБП, которые прошли ТЕ-обследование в течение одного года после проведенной биопсии печени [32, 33]. Диагностическая точность ТЕ с использованием AUROC (площадь под кривой) для дифференциации стадии F0 фиброза от стадий F1–4 составляла 0,74 (95% ДИ 0,68–0,79), стадии

F0–2 от стадий F3–4 — 0,83 (95% ДИ 0,79–0,87) и стадии фиброза F0–3 от стадии F4 — 0,93 (95% ДИ 0,90–0,97). Подобное четырехлетнее исследование было проведено K. Suzuki и др. [34]. Авторы считают, что LSM может использоваться для мониторинга степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП, однако оптимальные пороговые значения для информативного скрининга населения следует определить в более крупных многоцентровых исследованиях.

В табл. 3 [35–40] представлены данные по изучению эффективности измерения CAP в диагностике стеатоза печени при различных хронических заболеваниях печени (в сравнении с биопсией). Все описанные в табл. 3 исследования не изучали преимуществ использования зонда XL.

Для S \geq 1 (\geq 10% гепатоцитов с жиром) пороговые значения CAP варьируют от 214 до 289 дБ/м с диапазоном чувствительности 64–91% и диапазоном специфичности 64–94%; для S \geq 2 (\geq 33% гепатоцитов с жиром) — от 255 до 311 дБ/м с диапазоном чувствительности 57–96% и диа-

Таблица 3. Показатели диагностической точности метода CAP по сравнению с данными биопсии печени

Исследование	Этиология стеатоза	Зонд	Пороговое значение CAP, дБ/м	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Число пациентов с биопсией печени, n
Степень стеатоза \geq 1							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	238	0,91	91	81	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	266	0,84	69	85	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	253	0,92	88	83	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	214	0,68	64	64	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	289	0,79	68	88	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	263	0,97	91	94	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	236	0,88	82,3	91	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП, др. ХБП	М	260	0,81	64,8	82,3	201
Степень стеатоза \geq 2							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	259	0,95	89	86	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	311	0,86	57	94	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	285	0,92	93	83	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	255	0,79	77	80	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	288	0,76	85	62	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	263	0,86	96	67	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	270	0,73	64,3	73,6	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП и др. ХБП	М	285	0,82	69,7	85,1	201
Степень стеатоза 3							
Sasso и др., 2010	ХБП, АБП, НАЖБП	М	292	0,89	100	78	115
de Lédinghen и др., 2012	НАЖБП, ВГС, АБП и др. ХБП	М	318	0,93	87	91	112
Shen и др., 2014	НАЖБП, ВГБ	М	310	0,88	92	79	189
Kumar и др., 2015	ВГБ, ВГС, НАЖБП	М	305	0,91	71	92	317
Myers и др., 2012	Гепатиты, НАЖБП и др. ХБП	М	283	0,70	94	47	153
Chan и др., 2014	НАЖБП, контроль	М	281	0,75	100	53	101
Imajo и др., 2016	НАЖБП, контроль	М	302	0,70	64,3	73,6	127
Lupşor-Platon и др., 2015	ВГС, ВГБ, НАЖБП и др. ХБП	М	294	0,83	83,3	82,5	201

Примечание. ВГС — вирус гепатита С, ВГБ — вирус гепатита В, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП — хронические болезни печени, АБП — алкогольная болезнь печени.

пазоном специфичности 62–94%; наконец, для S3 ($\geq 66\%$ гепатоцитов с жиром) — от 281 до 310 дБ/м с диапазоном чувствительности 64–100% и диапазоном специфичности 53–92%. Согласно выводам данных исследователей, CAP полезен при обнаружении S ≥ 1 , S ≥ 2 и S3 стеатоза в результате его хорошей чувствительности и специфичности. Однако точные пороговые значения CAP еще не определены, что затрудняет поиск стандартизации в интерпретации результатов его измерения.

Таким образом, очевидно, что единого общепринятого порогового значения LSM и CAP для разных стадий НАЖБП на данном этапе их изучения не существует, а единая статистическая обработка полученных данных пока что не производилась. Разные авторы в своих специфических когортах пациентов пытаются найти наиболее подходящее пороговое значение с максимальной чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время продолжается изучение возможностей нового XL-зонда. Так, в исследовании M. Friedrich-Rust и др. [41] было показано, что использование зонда XL у пациентов с ожирением имеет определенные преимущества и повышает точность результатов. А в исследовании V. Wong и др. [42] данные по выявлению фиброза с помощью зонда XL у 193 пациентов с НАЖБП и ИМТ ≥ 30 кг/м² сравнивали с данными биопсии печени: достоверные измерения были получены у 93% пациентов, при этом точнее всего распознавались выраженные стадии фиброза (F ≥ 3 и F4).

Акустическое радиационное давление и эластография сдвиговой волны

ARFI-эластография основана на принципе компрессии исследуемой ткани, которая приводит к ее деформации. Ультразвуковой датчик производит акустический усиленный импульс, который создает сдвиговые волны, распространяющиеся перпендикулярно импульсной оси в ткани. Скорость этих волн измеряется в метрах в секунду. В то же время на дисплее отображается самая высокая теоретически достижимая скорость (до 6 м/сек). Скорость распространения волн тем выше, чем выше жесткость ткани, что соответствует тяжести фиброза. Скорость сдвиговой волны можно измерить в определенной анатомической области установленного размера, указанного системой. Результаты анализа эластичности выражаются в м/сек, значения скорости и глубины также фиксируются.

Глубина поиска области интереса при этом достигает 8 см с конвексным датчиком. Как при ARFI, так и при SWE оператор должен выбрать свободную от крупных сосудов зону в В-режиме изображения и, используя зонд во время того, как пациент задерживает дыхание, выполнить серию измерений (обычно 7–11), а затем выбрать медиану этих значений. При исследовании печени перефокусируемым радиационным импульсом, в сравнении с ТЕ, наблюдается меньше проблем, связанных с ожирением, асцит не влияет на диагностическую точность. При помощи сверхбыстрого сканирования возможно построение не только двумерных, но и трехмерных эластограмм (3D SWE).

По данным M. Palmeri и др. [43], обследовавших 172 пациента с НАЖБП, диагностическая точность ARFI в определении выраженного фиброза составляет 0,90.

Метаанализ H. Liu и др. [44] показал, что метод ARFI умеренно точен (чувствительность и специфичность, со-

ответственно, 80,2 и 85,2%) в определении выраженного фиброза.

Сравнение транзитной эластографии и акустического радиационного давления

Ряд исследований [32, 45–47] посвящен сравнительной оценке вышеперечисленных методик и определению предпочтительной тактики ведения пациентов. В одном из них оценивалось применение SWE/ARFI при НАЖБП [45]. Было выявлено, что SWE/ARFI так же, как и ТЕ, лучше выявляет выраженный F ≥ 3 и F4, чем F ≥ 2 . Как оказалось, 80% больных с ИМТ 30–40 кг/м² и 58% пациентов с ИМТ >40 кг/м² могут успешно обследоваться методом SWE/ARFI. M. Friedrich-Rust и др. [48] показали, что в исследовании 312 пациентов с различными заболеваниями печени оба метода имели значения AUROC, превышающие 85%, но точность ARFI была на 4–5% меньше. Было отмечено, что измерение эластичности печеночной ткани оказалось технически более успешным при использовании ARFI-технологии. Как российские ученые, так и их зарубежные коллеги получили сходные результаты при сопоставлении показаний SWE и ТЕ [46, 47]. К тому же, по их результатам, SWE является более точным, чем ТЕ, методом в диагностике уровня фиброза $\geq F2$. Также SWE имеет еще одно преимущество — представление ультразвуковых изображений печени в момент исследования в В-режиме: именно поэтому в области измерения можно определить как анатомию, так и эластичность ткани.

Cassinotto и др. проводили исследование с участием 291 пациента. В своей работе они показали, что в распознавании выраженного фиброза все 3 метода (ТЕ, ARFI и SWE) имеют сходную точность (AUROC для ТЕ составила 0,86, для ARFI — 0,84, для SWE — 0,89). Но в группе пациентов с ИМТ <30 кг/м² ARFI предоставляла более надежные результаты [26].

Следует отметить, что все используемые в настоящее время эластографические техники имеют высокое отрицательное прогностическое значение для исключения выраженного фиброза. Поэтому мы считаем, что в практике клинициста следует использовать следующую тактику ведения пациентов с НАЖБП: вначале использовать правило клинического прогноза, например клинический калькулятор FIB-4 (включает такие параметры, как возраст пациента, содержание тромбоцитов, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз) для исключения выраженного фиброза, а затем выполнить эластографическое обследование для дальнейшей оценки фиброза у тех, кто находится в зоне неопределенных значений или имеет высокую вероятность выраженного фиброза. Лица с ИМТ <35 кг/м² могут проходить любой эластографический тест, лицам с большим ИМТ следует отдавать предпочтение ARFI (или ТЕ при наличии XL-зонда) [32].

Заключение

Транзитная эластография (ТЕ) — хорошо изученная и многократно подтвержденная методика — имеет очевидные преимущества перед биопсией печени: неинвазивность; широкую область исследования; возможность проводить многократные, в том числе и мониторинговые обследования; прогностическую ценность при циррозе; малую операторозависимость; относительно невы-

сокую стоимость процедуры. Однако транзистентная эластография имеет и определенные недостатки, а именно: потребность в специальной дорогостоящей аппаратуре; повышение количества ошибок при измерении у пациентов с ожирением (хотя недавно введенный в практику зонд XL существенно повышает точность исследования и позволяет на качественно новом уровне решать данную проблему при ИМТ 30–40 кг/м²) и асцитом; заданная глубина исследования и неспособность абсолютно точно разграничивать стадии фиброза вследствие наложения друг на друга их пороговых значений. Применение эластографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени наиболее информативно в случаях выраженного фиброза (F \geq 3) и цирроза (F4), а при умеренном фиброзе (F \geq 2) имеет меньшие чувствительность и специфичность. Согласно многочисленным исследованиям, измерение контролируемого параметра затухания (CAP) — достаточно хороший метод для обнаружения стеатоза при различных диффузных заболеваниях печени, в том числе и при неалкогольной жировой болезни печени. Однако существующая проблема отсутствия единых пороговых значений эластичности паренхимы печени (LSM) и контролируемого параметра затухания на разных стадиях заболевания затрудняет стандартизацию метода и требует проведения крупного метаанализа.

Методика акустического радиационного давления (ARFI) имеет некоторые преимущества перед ТЕ: она немного чувствительнее (при условии отсутствия зонда XL) при F \geq 2; схожа с ТЕ при F \geq 3 и F4; может проводиться на обычном ультразвуковом аппарате со специальной программой по обработке УЗИ-сигнала; врач может регулировать глубину исследования. ARFI позволяет получать анатомическое изображение органа в В-режиме и более точна в отношении больных с асцитом и ожирением. Эластография сдвиговых волн (SWE) схожа с ARFI по своим диагностическим характеристикам и результатам, но предоставляет уникальную возможность построения

3D-эластограмм. Однако она не так хорошо изучена в отношении влияния дополнительных факторов на диагностическую точность.

Таким образом, и ТЕ, и ARFI/SWE остаются неинформативными при ряде клинических состояний — правожелудочковой застойной сердечной недостаточности, острым воспалении и внепеченочном холестазах.

Мы считаем, что все вышеприведенные методики позволяют доступно и с хорошей диагностической точностью определять выраженный фиброз и цирроз печени. Но факторы, влияющие на диагностическую точность, в настоящее время не позволяют неинвазивной диагностике в полной мере заменить биопсию печени и морфологическое исследование.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи подготовлена в рамках реализации проекта повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

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

Участие авторов: Е.Н. Широкова — идея написания, дизайн, редактирование текста статьи; Ч.С. Павлов — идея написания, дизайн, редактирование текста статьи; А.Д. Карасёва — дизайн, сбор материала, написание текста, переписка с редакторами; А.М. Алиева — сбор материала; А.В. Седова — сбор материала; В.Т. Ивашкин — редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т.26. — №2 — С. 24–42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ).]
- Saucedo RS. *Harmful use of alcohol, alcohol use disorders and alcoholic liver diseases* [Internet]. Update on 2004 Background Paper, BP 6.14 Alcohol Use Disorders [cited 2019 Jan 9]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_14Alcohol.pdf.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Byrne C, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47–S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациен-
- тов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т.25. — №6 — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ).]
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2017. — №2 — С. 74–76. [Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2017;(2):74–76. (In Russ).]
- Dulai P, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565. doi: 10.1002/hep.29085.
- Angulo P, Kleiner D, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, is associated with long-term outcomes

- of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей*. — М.: Прима Принт; 2017. [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: posobie dlya vrachei*. Moscow: Prima Print; 2017. (In Russ).]
 11. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39(5):1277–1285. doi: 10.1002/hep.20177.
 12. Povero D, Feldstein A. Novel molecular mechanisms in the development of non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. 2016;40(1):1–11. doi: 10.4093/dmj.2016.40.1.1.
 13. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. *Фиброз печени*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ivashkin VT, Pavlov ChS. *Fibroz pecheni*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2011. (In Russ).]
 14. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15–20. doi: 10.1016/0270-9139(94)90128-7.
 15. Knodell R, Ishak K, Black W, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–435. doi: 10.1002/hep.1840010511.
 16. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
 17. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2008. — Т.18. — №4 — С. 43–52. [Pavlov ChS, Glushenkov DV, Ivashkin VT. Modern potentials of elastometry, fibro- and acti-test in diagnostics of liver fibrosis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2008;18(4):43–52. (In Russ).]
 18. Морозова Т.Г., Борсуков А.В., Мамошин А.В. Комплексная эластография печени и поджелудочной железы // *Медицинская визуализация*. — 2015. — №3 — С. 75–83. [Morozova TG, Borsukov AV, Mamoshin AV. The complex elastography liver and pancreas. *Medical visualization*. 2015;(3):75–83. (In Russ).]
 19. Shiina T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43 Suppl 1:S191–S192. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.1653.
 20. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, et al. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236–7251. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.
 21. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835–847. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
 22. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
 23. Al-Shaalán R, Aljiffry M, Al-Busafi S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(2):64–70. doi: 10.4103/1319-3767.153812.
 24. Imajo K, Honda Y, Kessoku T, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease than transient elastography. *J Hepatol*. 2016;64(2):S175–S176. doi: 10.1016/s0168-8278(16)01693-7.
 25. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, et al. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(5):281–286. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.153.
 26. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817–1827. doi: 10.1002/hep.28394.
 27. Wong V, Vergniol J, Wong G, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;51(2):454–462. doi: 10.1002/hep.23312.
 28. Kumar R, Rastogi A, Sharma M, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci*. 2012;58(1):265–274. doi: 10.1007/s10620-012-2306-1.
 29. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519–527. doi: 10.3949/ccjm.77a.09138.
 30. Myers R, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2011;55(1):199–208. doi: 10.1002/hep.24624.
 31. Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease — the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254–269. doi: 10.1111/apt.12569.
 32. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol*. 2018;68(2):296–304. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.028.
 33. Vuppalanchi R, Siddiqui M, Van Natta M et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;67(1):134–144. doi: 10.1002/hep.29489.
 34. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res*. 2013;43(9):979–983. doi: 10.1111/hepr.12039.
 35. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825–1835. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
 36. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):911–918. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
 37. Shen F. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4702. doi: 10.3748/wjg.v20.i16.4702.
 38. Kumar M, Rastogi A, Singh T, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1194–1201. doi: 10.1111/jgh.12134.
 39. Myers R, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):902–910. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x.
 40. Lupşor-Platon M, Feier D, Stefănescu H, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: a prospective study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;24(1):35–42. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.mlp.
 41. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2390–2396. doi: 10.1007/s00330-010-1820-9.

12

42. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1862–1871. doi: 10.1038/ajg.2012.331.
43. Palmeri M, Wang M, Rouze N, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;55(3):666–672. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.019.
44. Liu H, Fu J, Hong R, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0127782. doi: 10.1371/journal.pone.0127782.
45. Fierbinteanu Braticoveci C, Sporea I, Panaitescu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(11):1942–1950. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.019.
46. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3102–3106. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.05.030.
47. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзистентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2013. — №5 — С. 17–23. [Diomidova VN, Petrova OV. Comparative analysis of shear wave elastography and transient elastography in diagnosis of diffuse liver disease. *Ultrasound & functional diagnostics.* 2013;(5):17–23. (In Russ.)]
48. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;19(2):e212–e219. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Карасёва Анна Дмитриевна [Anna D. Karaseva]**, студентка 5-го курса МШ «Медицина Будущего»,
Адрес: 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1 [address: 1 bld.1, Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia];
e-mail: karas_any@list.ru, **SPIN-код:** 6745-7823, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9200-1590>

Широква Елена Николаевна [Elena N. Shirokova, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор,
e-mail: elshirokova@yandex.ru, **SPIN-код:** 7340-4526, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Павлов Чавдар Савов [Chavdar S. Pavlov, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор, **e-mail:** chpavlov@mail.ru,
SPIN-код: 5052-9020, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Алиева Алия Махмудовна [Aliya M. Alieva, MD], **e-mail:** aliya1993@mail.ru, **SPIN-код:** 2680-5872,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Седова Алла Владимировна [Alla V. Sedova, MD, PhD], к.м.н., ассистент, **e-mail:** sedovaav@yandex.ru,
SPIN-код: 7863-2295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

Ивашкин Владимир Трофимович [Vladimir T. Ivashkin, MD, PhD, Professor], д.м.н., профессор, академик РАН,
e-mail: 2135833@mail.ru, **SPIN-код:** 3551-0890, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

А.А. Сёмкина¹, Д.З. Османова², В.М. Алифирова¹, М.А. Титова¹,
Е.С. Королёва¹, С.А. Иванова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Ассоциация полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs6265) и гена переносчика глутамата второго типа (*SLC1A2* rs4354668) с течением рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Томской области

Обоснование. Рассеянный склероз — аутоиммунное заболевание нервной системы, поражающее людей трудоспособного возраста и приводящее в конечном итоге к инвалидизации. В последние годы наблюдается рост числа больных, связанный как с истинным увеличением заболеваемости, так и с качеством диагностики. **Цель исследования** — оценка ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *BDNF* rs6265 и *SLC1A2* rs4354668 с риском возникновения, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза. **Методы.** В исследование было включено 302 пациента с рассеянным склерозом, 268 здоровых добровольцев составили группу контроля. Пациенты находились на лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета. Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили методом полимеразной цепной реакции. Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью приборов *StepOnePlus* и *Quant Studio 5* (Applied Biosystems, США). **Результаты.** При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *BDNF* и *SLC1A2* между группами пациентов с рассеянным склерозом и группой контроля статистически значимых различий не выявлено. Сравнение частоты генотипов и аллелей пациентов в зависимости от пола, возраста начала заболевания также статистически значимых различий не выявило. При исследовании связи полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) с клиническими проявлениями болезни найдена ассоциация генотипа *CC* с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания ($F=7$; $p=0,017$). При исследовании полиморфного варианта rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* выявлена ассоциация аллеля *G* с более ранним (в течение 5 лет от момента дебюта) переходом заболевания в стадию вторичного прогрессирования, несмотря на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 1,58; 95% CI 1,09–2,29). Гомозиготный генотип *TT* ($\chi^2=6,393$; $p=0,041$; OR 0,50; 95% CI 0,28–0,88) и аллель *T* ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 0,63; 95% CI 0,44–0,92) полиморфизма rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* статистически значимо чаще встречаются в группе пациентов с поздним переходом (через 15 и более лет от момента дебюта) во вторично-прогрессирующее течение. **Заключение.** В нашем исследовании выявлена связь изучаемых полиморфных вариантов генов с клиническими признаками в дебюте заболевания и с особенностью течения заболевания у пациентов, проживающих на территории Томской области.

Ключевые слова: рассеянный склероз, полиморфные варианты, мозговой нейротрофический фактор, переносчик глутамата второго типа.

(Для цитирования: Сёмкина А.А., Османова Д.З., Алифирова В.М., Титова М.А., Королёва Е.С., Иванова С.А. Ассоциация полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* rs6265) и гена переносчика глутамата второго типа (*SLC1A2* rs4354668) с течением рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Томской области. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):14–19. doi: 10.15690/vramn1069)

Обоснование

Рассеянный склероз — хроническое заболевание центральной нервной системы, имеет полигенную природу, характеризуется аутоиммунным воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией и неуклонно приводит к инвалидизации пациентов [1]. В настоящее время, по литературным данным, на основе анализа полногеномных исследований (Genome-wide association studies, GWAS) идентифицировано более 100 полиморфизмов генов, ассоциированных с рассеянным склерозом [2]. Интенсивно исследуется роль факторов, имеющих отношение к патогенезу заболевания и влияющих как на нейровоспаление, так и на ремиелинизацию [1, 3–5]. Эكсайтотоксичность является важным звеном патогенеза

при рассеянном склерозе. Эксайтотоксичность (от англ. to excite — возбудить, активировать) — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA (N-methyl-D-aspartate) и AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) рецепторы. При этом излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз — кальпаинов), разрушающих цитозольные структуры, и приводит к запуску апоптоза клетки. Установлено, что при развитии заболевания глутамат секретируется в повышенных количествах активированными макрофагами и микроглией и поддерживает не только аутоиммунные повреждения, но и влияет на развитие процессов нейродегенерации [6]. Показано, что

уровень глутамата в периферической крови статистически выше у больных рассеянным склерозом по сравнению с группой контроля [7]. Концентрация глутамата изменяется в зависимости от типа течения, стадии, длительности заболевания. При обострении заболевания концентрация глутамата значительно повышается по сравнению с периодом ремиссии [8].

Важную роль в функционировании глутаматергической системы играют растворимые переносчики глутамата, в особенности глутаматный транспортер второго типа, основной функцией которого является выведение глутамата из синаптической щели и тем самым снижение нейротоксического действия [9]. Ген *SLC1A2* расположен на коротком плече хромосомы 11. В исследовании M. Ohgoh и соавт. на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита выявлено, что активация АМПА-рецептора предшествует измененной экспрессии переносчиков глутамата, и дисрегуляция концентрации внеклеточного глутамата может сыграть решающую роль в патологических изменениях и дисфункции нейронов [10].

В последнее время научный интерес вызывает определение факторов, которые способствуют функциональной пластичности мозга. В процессах же ремиелинизации, протекающих параллельно с демиелинизацией, большая роль отводится нейротрофическим факторам. Особое внимание уделяется мозговому нейротрофическому фактору (brain derived neurotrophic factor, BDNF). Выявлено, что полиморфизм в гене *BDNF* человека, приводящий к однонуклеотидной замене валина (Val) на метионин (Met) на кодоне 66 (Val66Met), играет важную роль

в нейропластичности и связан с уменьшением количества BDNF, секретируемого нейронами [11]. В исследованиях было выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм Val66Met связан с предрасположенностью к психическим и неврологическим заболеваниям, таким как биполярное расстройство [12], депрессивные расстройства [13] и болезнь Паркинсона [14]. В исследовании M. Liguori и соавт. показано, что пациенты, несущие Met-аллель *BDNF*, более склонны к риску развития глобальной атрофии головного мозга, чем при гомозиготном Val/Val в группе с ремиттирующим рассеянным склерозом [15]. В настоящее время данные о связи полиморфизмов генов *SLC1A2* и *BDNF* с течением и клиническими проявлениями рассеянного склероза немногочисленны и противоречивы. Несмотря на то, что окружающая среда оказывает огромное влияние как на риск возникновения заболевания, так и на особенности его клинического течения, прояснение роли данных полиморфизмов может открыть новые перспективы в отношении прогнозирования течения заболевания и определения тактики ведения пациентов.

Цель исследования — оценка ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов *BDNF* rs6265 и *SLC1A2* rs4354668 с частотой возникновения, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное обсервационное одноцентровое исследование.

15

A.A. Semkina¹, D.Z. Osmanova², V.M. Alifirova¹, M.A. Titova¹, E.S. Koroleva¹, S.A. Ivanova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Association of Polymorphic Variants of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (*Bdnf* Rs6265) and Glutamate Transporter Gene of the Second Type (*Slc1a2* Rs4354668) with the Course of Multiple Sclerosis in Patients Living in Tomsk Region

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system that affects people of working age and ultimately leads to disability. This disease is of polygenic origin. The role of factors related to the pathogenesis of the disease and affecting both neuroinflammation and remyelination is studied. **Aims:** Our goal was to investigate the association of single nucleotide polymorphisms *BDNF* rs6265 and *SLC1A2* rs4354668 with the risk of occurrence, clinical manifestations and the course of MS. **Materials and methods:** The study included 302 patients with MS, 268 healthy volunteers were enrolled in a control group. The obtained blood was used for DNA extraction by standard phenol-chloroform method. The identification of allelic variants of genes *SLC1A2* (rs4354668) and *BDNF* (rs6265) was performed by polymerase chain reaction. **Results:** When comparing the frequencies of genotypes and alleles of polymorphic variants of *BDNF* and *SLC1A2* genes between the groups of MS patients and the control group, no statistically significant differences were revealed. Comparison of genotype and allele frequencies of patients depending on sex, age of onset of the disease also did not reveal statistically significant differences. The study of the association of polymorphic variant of the gene *BDNF* (rs6265) with clinical manifestations of the disease revealed the association of genotype CC with oculomotor and trigeminal disorders at the onset of the disease ($F=7$, $p=0.017$). The study of the polymorphic variant rs4354668 of the glutamate transporter gene *SLC1A2* revealed the association of allele G with an earlier (within 5 years from the moment of debut) transition of the disease to the stage of secondary progression, despite the therapy with DMT ($\chi^2=5.940$; $p=0.010$; OR 1.58; 95% CI 1.09–2.29). Homozygous genotype of TT ($\chi^2=6.393$; $p=0.041$; OR 0.50; 95% CI 0.28–0.88) and allele T ($\chi^2=5.940$; $p=0.010$; OR 0.63; 95% CI 0.44–0.92) of the polymorphism rs4354668 of the glutamate transporter gene *SLC1A2* are significantly more common in the group of patients with late transition (15 years or more from the moment of debut) to the secondary progressive course. **Conclusions:** In our study we revealed the relationship of the studied polymorphic variants of genes with clinical signs at the onset of the disease and with the clinical manifestations of MS in patients living in the Tomsk region.

Key words: multiple sclerosis, gene polymorphism, *BDNF*, *SLC1A2*.

(For citation: Semkina AA, Osmanova DZ, Alifirova VM, Titova MA, Koroleva ES, Ivanova SA. Association of Polymorphic Variants of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (*Bdnf* Rs6265) and Glutamate Transporter Gene of the Second Type (*Slc1a2* Rs4354668) with the Course of Multiple Sclerosis in Patients Living in Tomsk Region. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):14–19. doi: 10.15690/vramn1069)

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст участников старше 21 года;
- установленный диагноз рассеянного склероза согласно критериям McDonald (2010);
- отсутствие других неврологических, психических, а также заболеваний, которые могут потребовать стационарного лечения в профильном стационаре и привести к невозможности выполнения протокола исследования;
- наличие добровольного письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции;
- наличие психических заболеваний;
- отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном или амбулаторном лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета.

Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Продолжительность исследования

С декабря 2016 по февраль 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого участника исследования были проведены сбор анамнеза жизни, оценка соматического и неврологического статуса. Венозную кровь брали однократно из вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Полученную кровь использовали для выделения ДНК фенол-хлороформным методом.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивали связь между полиморфными вариантами генов мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа с полом, возрастом начала заболевания, клиническими проявлениями и течением рассеянного склероза.

Анализ в подгруппах

Ассоциации полиморфных вариантов генов мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа выявляли между группами контроля и пациентов с рассеянным склерозом, а также между группами с различными типами течения рассеянного склероза.

Методы регистрации исходов

Для оценки степени инвалидизации использовали рейтинговую систему EDSS (expanded disability status scale — расширенная шкала инвалидизации). Скорость прогрессирования рассеянного склероза рассчитывали по отношению EDSS на момент исследования к длительности болезни в годах (балл/год):

- медленная — $\leq 0,25$;
- средняя — $0,25-0,75$;
- высокая — $> 0,75$.

Определение аллельных вариантов генов *SLC1A2* (rs4354668) и *BDNF* (rs6265) проводили методом поли-

меразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью приборов StepOnePlus и Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России 28 ноября 2016 г.; регистрационный № 5036.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 22.0, IBM. Выборки проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли по *t*-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Распределение частоты генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частоты генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости (p) $< 0,05$. Оценку риска проводили с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 302 пациента с рассеянным склерозом, из них с ремиттирующим типом течения — 219, с вторично-прогрессирующим типом течения — 83; мужчин — 117, женщин — 185; диагноз рассеянного склероза был установлен в соответствии с критериями МакДональда (McDonald, 2010). Группу контроля составили 268 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, состояли из этнически русских жителей Томска и Томской области. Средний возраст пациентов составил $40,7 \pm 11,9$ года (возрастной диапазон — от 21 до 78 лет). Средний возраст начала заболевания — $27,9 \pm 10,1$ года, средняя длительность заболевания — $12,9 \pm 9,8$ года, средний балл по шкале EDSS — $3,5 \pm 1,7$.

Основные результаты исследования

Анализ полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *SLC1A2* (rs4354668) показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изучаемых генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

При сравнении частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов *BDNF* и *SLC1A2* между группами пациентов с рассеянным склерозом и группой контроля статистически значимых различий выявлено не было. Сравнение частоты генотипов и аллелей пациентов в зависимости от пола, возраста начала заболевания также статистически значимых различий не показало.

При исследовании связи полиморфного варианта гена *BDNF* (rs6265) с клиническими проявлениями рассе-

Таблица 1. Распределение начала дебюта рассеянного склероза в зависимости от генотипа полиморфизма *BDNF* rs6265

Генотип	Дебют с глазодвигательных и тригеминальных расстройств	Другие виды дебюта	Всего, абс. (%)
Heterozygous CT	1 (6,3)	65 (23,0)	66 (22,1)
Homozygous CC	13 (81,3)	212 (75,2)	225 (75,5)
Homozygous TT	2 (12,5)	5 (1,8)	7 (2,3%)
Всего	16 (100,0)	282 (100,0)	298 (100,0)

янного склероза в 298 случаях из 302 (99,7%) выявлена ассоциация генотипа CC с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания ($F=7$, $p=0,017$) (табл. 1). При исследовании полиморфного варианта rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* выявлена связь аллеля G с более ранним (в течение 5 лет от момента дебюта) переходом заболевания в стадию вторичного прогрессирования, несмотря на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 1,58; 95% CI 1,09–2,29). Гомозиготный генотип TT ($\chi^2=6,393$; $p=0,041$; OR 0,50; 95% CI 0,28–0,88) и аллель T ($\chi^2=5,940$; $p=0,010$; OR 0,63; 95% CI 0,44–0,92) полиморфизма rs4354668 гена глутаматного транспортера *SLC1A2* статистически значимо чаще встречаются в группе пациентов с поздним переходом (через 15 и более лет от момента дебюта) во вторично-прогрессирующее течение (табл. 2).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании выявлены связь генотипа CC полиморфного варианта *BDNF* rs6265 с глазодвигательными и тригеминальными расстройствами в дебюте заболевания; влияние аллеля G полиморфизма *SLC1A2* rs4354668 на раннее прогрессирование заболевания и генотипа TT и аллеля T полиморфизма *SLC1A2* rs4354668 — на более доброкачественное течение рассеянного склероза с поздним переходом во вторично-прогрессирующее течение.

Обсуждение основного результата исследования

Данные исследований полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *SLC1A2* (rs4354668) у больных рассеянным склерозом немногочисленны и противоречивы. Исследования полиморфизмов гена *BDNF*, проведенные I. Мего и соавт. в популяции больных рассеянным склерозом в Норвегии [16] и У. Влансо и соавт. на испанской популяции больных [17], не выявили ассоциаций

с риском развития заболевания, полом, возрастом начала болезни, течением и тяжестью рассеянного склероза, когнитивными нарушениями. Однако в исследовании D. Mirowska-Guzel и соавт. показан повышенный риск развития заболевания у носителей генотипа CT (OR 7,76; $p<0,001$) в польской популяции [18]. Вероятно, результаты данных исследований можно объяснить этническими различиями и средовыми факторами [19].

Ограничения исследования

Ограничениями данной работы является относительно небольшой для генетических исследований объем выборки пациентов. Кроме того, представленное исследование не являлось проспективным, что могло бы повысить доказательность ассоциации генетических полиморфизмов с клиническими характеристиками и течением рассеянного склероза.

Заключение

Наши результаты предоставили новые данные относительно ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора и гена переносчика глутамата второго типа как с клиническими проявлениями рассеянного склероза, так и со скоростью его прогрессирования у пациентов, проживающих в Томске и Томской области. Необходимы дальнейшие исследования для выявления роли вышеуказанных полиморфизмов в патогенезе и течении заболевания, а также для применения обнаруженных генетических ассоциаций в разработке новых медицинских технологий в области прогноза риска развития заболевания и персонализированной терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Таблица 2. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма *SLC1A2* rs4354668 пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от перехода заболевания во вторично-прогрессирующее течение

SNP	Генотипы/аллели	Пациенты с поздним переходом, %	Пациенты с ранним переходом, %	OR (95% CI)	χ^2	p
<i>SLC1A2</i> rs4354668	GG	27 (12,4)	15 (19,2)	1,68 (0,84–3,35)	6,393	0,041
	GT	101 (46,5)	43 (55,1)	1,41 (0,84–2,37)		
	TT	89 (41,0)	20 (25,6)	0,50 (0,28–0,88)		
	G	77 (35,7)	37 (46,8)	1,58 (1,09–2,29)	5,940	0,010
	T	140 (64,3)	41 (53,2)	0,63 (0,44–0,92)		

Участие авторов: А.А. Сёмкина — набор материала и проведение исследования, написание статьи; Д.З. Османова — проведение исследования, статистический анализ результатов исследования, редактирование статьи; В.М. Алифирова — разработка дизайна исследования, организация исследования, редактирование статьи; М.А. Титова — набор материала и проведение исследова-

ния, редактирование статьи; Е.С. Королёва — статистический анализ результатов исследования, редактирование статьи; С.А. Иванова — участие в написании статьи, редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. — М.: МЕДпресс-информ; 2016. — 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei*. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 272 p. (In Russ).]
2. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–709. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9.
3. Petereit HF, Lindemann H, Schoppe S. Effect of immunomodulatory drugs on in vitro production of brain-derived neurotrophic factor. *Mult Scler*. 2003;9(1):16–20. doi: 10.1191/1352458503ms869oa.
4. Sarchielli P, Greco L, Stipa A, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2002;132(1–2):180–188. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00319-3.
5. Caggiula M, Batocchi AP, Frisullo G, et al. Neurotrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2005;62(2):176–182. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01649.x.
6. Levite M. Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(7):775–798. doi: 10.1007/s00702-016-1661-z.
7. Рязанцева А.А., Алифирова В.М., Иванова С.А., и др. Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013. — Т.7. — №2 — С. 16–19. [Ryazantseva AA, Alifirova VM, Ivanova SA, et al. Glutamatnaya eksaitotoksichnost' pri rasseyanom skleroze. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2013;7(2):16–19. (In Russ).]
8. Алифирова В.М., Рязанцева А.А., Иванова С.А., и др. Глутаматная эксайтотоксичность и клинические характеристики рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т.115. — №8–2 — С. 45–46 [Alifirova VM, Rjyantseva AA, Ivanova SA, et al. Glutamatnaya eksaitotoksichnost' i klinicheskie kharakteristiki rasseyannogo skleroza. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(8–2):45–46. (In Russ).]
9. Pampliega O, Domercq M, Villoslada P, et al. Association of an EAAT2 polymorphism with higher glutamate concentration in relapsing multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2008;195(1–2):194–198. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.01.011.
10. Ohgoh M, Hanada T, Smith T, et al. Altered expression of glutamate transporters in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2002;125(1–2):170–178. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00029-2.
11. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–269. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
12. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*. 2002;71(3):651–655. doi: 10.1086/342288.
13. Шмиголь М.В., Левчук Л.А., Лебедева Е.В., и др. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — №5–2 — С. 388–392. [Shmigol MV, Levchuk LA, Lebedeva EV, et al. Study of polymorphism gene brain-derived neurotrophic factor in patients with depressive disorders and cardiovascular diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;(5–2):388–392. (In Russ).]
14. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, et al. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol*. 2002;51(1):133–136. doi: 10.1002/ana.10079.
15. Liguori M, Fera F, Gioia MC, et al. Investigating the role of brain-derived neurotrophic factor in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes Brain Behav*. 2007;6(2):177–183. doi: 10.1111/j.1601-183x.2006.00245.x.
16. Mero IL, Smestad C, Lie BA, et al. Polymorphisms of the BDNF gene show neither association with multiple sclerosis susceptibility nor clinical course. *J Neuroimmunol*. 2012;244(1–2):107–110. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.01.011.
17. Blanco Y, Gómez-Choco M, Arostegui JL, et al. No association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2006;396(3):217–219. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.032.
18. Mirowska-Guzel D, Mach A, Gromadzka G, et al. BDNF A196G and C270T gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in the polish population. Gender differences. *J Neuroimmunol*. 2008;193(1–2):170–172. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.10.013.
19. Shen T, You Y, Joseph C, et al. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis*. 2018;9(3):523–536. doi: 10.14336/ad.2017.0717.

18

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сёмкина Анастасия Александровна [Semkina Anastasiia A.], аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, врач-невролог неврологической клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 901-101 доб. 1730, **e-mail:** semaa2105@gmail.com, **SPIN-код:** 8990-1390, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5117-2337>

Османова Диана Закировна [Osmanova Diana Z.], аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук **SPIN-код:** 4118-1155, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Алифирова Валентина Михайловна [Alifirova Valentina M.], д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 3824-1016, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Титова Марина Андреевна [Titova Marina A.], к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 8509-7507, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0080-3765>

Королёва Екатерина Сергеевна [Koroleva Ekaterina S.], к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **SPIN-код:** 6009-8113, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

Иванова Светлана Александровна [Ivanova Svetlana A.], д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; **SPIN-код:** 5776-1365, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Т.И. Вазагаева*, Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского,
Москва, Российская Федерация

Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии

В соответствии с нейротрофической гипотезой депрессии, предложенной два десятилетия назад, важнейшую роль в патогенезе депрессивных расстройств играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности, регулируемых мозговым нейротрофическим фактором (BDNF). Хотя снижение активности BDNF при депрессии к настоящему времени широко документировано, остается неясным, является ли оно фактором, способствующим ее возникновению, либо следствием хронического течения заболевания. В доклинических исследованиях было выявлено, что экзогенное, как центральное, так и периферическое, введение BDNF вызывает антидепрессивноподобные эффекты, предотвращает депрессогенное действие хронического стресса и повышает выживаемость клеток в гиппокампе и префронтальной коре, однако механизмы реализации данных эффектов полностью не изучены. Результаты молекулярно-генетических исследований подтвердили необходимость присутствия эндогенного BDNF для возникновения эффектов антидепрессантов, при этом роль генетических полиморфизмов в предикции результативности антидепрессивной фармакотерапии у больных депрессией остается неопределенной. Молекулярные механизмы действия моноаминергических антидепрессантов по крайней мере частично связаны с их влиянием на экспрессию BDNF и его рецептора TrkB, однако, по-видимому, степень данного влияния варьирует как в отношении разных групп препаратов, так и для представителей одного класса. Периферические уровни BDNF повышаются при применении антидепрессантов, причем это повышение отчетливо наблюдается только во время терапии острой фазы депрессии, но не в период поддерживающей терапии. Сывороточный уровень BDNF является потенциально полезным биомаркером диагностики депрессии и предикции терапевтического ответа при лечении антидепрессантами.

Ключевые слова: BDNF, рецептор TrkB, депрессия, антидепрессанты.

(Для цитирования: Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107)

Введение

Депрессивные расстройства являются наиболее распространенными психическими нарушениями во всем мире. Исследование глобального бремени болезней, травматизма и факторов риска, выполненное в 2010 г., показало, что более 300 млн человек (4,4% населения Земли) страдают большой депрессией [1]. Несмотря на то, что в большинстве случаев даже при отсутствии лечения депрессивная симптоматика со временем редуцируется,

у многих больных в течение длительного времени сохраняются остаточные симптомы и ухудшение социального функционирования, что способствует увеличению частоты рецидивов депрессии, повышению риска суицида и возникновения сопутствующих психических и соматических заболеваний. Столь высокая распространенность депрессивных расстройств и сопутствующих им нарушений, приводящая к значительным социально-экономическим затратам, обуславливает необходимость доступных и эффективных методов лечения. Между тем, по данным

T.I. Vazagaeva*, R.V. Akhapiin, Y.A. Alexandrovsky

V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mediating the Action of Antidepressants in the Treatment of Depression

According to the neurotrophic hypothesis of depression proposed two decades ago, the most important role in the pathogenesis of depressive disorders is played by abnormalities in the maintenance of neuronal plasticity regulated by brain neurotrophic factor (BDNF). Although the decline in BDNF activity in depression is now widely documented, it remains unclear whether it is a factor contributing to the onset of depression, or a consequence of the chronic course of the disease. In preclinical studies, it was found that exogenous BDNF infusions causes antidepressant-like effects, prevents the depressogenic effects of chronic stress and increases cell survival in the hippocampus and the prefrontal cortex, but the mechanisms mediating these effects have not been fully studied. The results of molecular genetic studies confirmed that BDNF is essential in mediating the therapeutic effect of antidepressants, while the role of genetic polymorphisms in predicting antidepressant efficacy in depression remains uncertain. The mechanisms of action of monoaminergic antidepressants are related to their effect on the expression of BDNF and its TrkB receptor, however, apparently, the effect size varies for different drugs. Peripheral BDNF levels increase during treatment with antidepressants, and this increase is clearly observed only during the acute phase treatment of depression, but not during the period of maintenance therapy. The serum level of BDNF is a potentially useful marker for diagnosing depression and prediction of a therapeutic response.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, receptor TrkB, depression, antidepressants.

(For citation: Vazagaeva TI, Akhapiin RV., Alexandrovsky YA. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mediating the Action of Antidepressants in the Treatment of Depression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107)

разных авторов, примерно у половины пациентов при курсовой монотерапии конвенциональными антидепрессантами терапевтический ответ либо отсутствует, либо является частичным, к тому же клинический ответ возникает только через несколько недель или месяцев от начала лечения, а для его поддержания требуется длительный прием препаратов [2, 3].

На протяжении последних 50 лет основным методом лечения депрессии у взрослых, а также у детей и подростков является фармакотерапия антидепрессантами, эффекты которых связаны с устранением дефицита или дисбаланса моноаминовых нейротрансмиттеров. Открытие данного механизма действия прототипических антидепрессантов (трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы), вызывающих быстрее увеличение синаптических концентраций моноаминов, наряду с наблюдением, согласно которому истощение моноаминов антигипертензивным препаратом резерпином вызывает депрессию у людей, ранее не страдавших этим заболеванием, способствовало появлению моноаминовой гипотезы патогенеза депрессии. Многочисленные нейробиохимические, нейровизуализационные и постмортальные исследования подтвердили нарушения метаболизма моноаминов у пациентов с депрессией, представляющие собой основную мишень для большинства антидепрессантов [4, 5].

Первоначальная моноаминергическая гипотеза постепенно пересматривалась в связи с накоплением данных об изменениях плотности и чувствительности моноаминовых рецепторов во время терапии, обуславливающих отсроченное наступление терапевтического действия антидепрессантов. В частности, в большом числе исследований было показано, что долгосрочное лечение антидепрессантами приводит к снижению плотности и десенситизации пре- и постсинаптических рецепторов норадреналина (NA) и серотонина (5-HT) [6, 7]. В основе изменений активности рецепторов под влиянием антидепрессантов лежит устойчивая активация внутриклеточных сигнальных трансдукционных каскадов, обеспечивающих процессы нейрональной пролиферации и пластичности в некоторых областях мозга, например в гиппокампе, миндалине, префронтальной коре [2, 8]. Исследования, проводимые в данном направлении на протяжении последних двух десятилетий, привели к слиянию классической моноаминергической гипотезы депрессии с более новой нейротрофической гипотезой, сформулированной впервые в конце 90-х годов и позже названной «гипотезой нейропластичности», в соответствии с которой важнейшую роль в патогенезе депрессии играют нарушения механизмов поддержания нейрональной пластичности [9–11].

Термин «нейропластичность» в целом определяется как способность нервной системы реагировать на внутренние или внешние раздражители путем реорганизации ее структуры, функций и связей [12]. К механизмам нейропластичности относятся нейрогенез, т.е. образование новых нейронов в пролиферативных областях, идентифицированных главным образом в субвентрикулярной и субгранулярной зоне зубчатой извилины (dentate gyrus, DG) гиппокампа, и модификация морфологии зрелых нейронов, включающая изменения аксональной и дендритной ветвистости, увеличение плотности шипиков и синаптогенез. В функциональном отношении основным механизмом нейропластичности является долговременная потенциация — длительное усиление постсинаптических потенциалов возбуждения в нейронах DG,

вызванное повторяющейся стимуляцией [10–12]. На молекулярно-клеточном уровне механизмы нейропластичности обеспечиваются нейротрофическими факторами.

Мозговой нейротрофический фактор

Функции BDNF

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), наиболее изученный член семейства нейротрофинов (neurotrophin, NT), выполняет такие важнейшие функции в центральной нервной системе, как выживание нейронов, образование и дифференцировка новых нейронов и синапсов в развивающемся и взрослом мозге. BDNF был выделен из мозга свиней и идентифицирован как фактор выживания нейронов в 1982 г. [13], примерно через 30 лет после открытия фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) [14]. В последующие три десятилетия в мозге млекопитающих были обнаружены нейротрофины 3 (NT3) и 4 (NT4), также участвующие в процессах выживания нейронов, роста нейритов и синаптической пластичности [15]. Установлено, что все нейротрофины имеют аффинность к рецептору p75NTR и специфическим рецепторам тропомиозинсвязанной киназы (Trk), из которых подтип TrkA является рецептором для NGF, TrkB — для BDNF и NT4, а TrkC — для NT3. Все нейротрофины синтезируются путем расщепления белков-прекурсоров, называемых пронеуротрофинами [16]. Зрелые нейротрофины связываются с Trk-рецепторами с высоким сродством, тогда как пронеуротрофины преимущественно связываются с p75NTR [16].

Ген *BDNF* находится на реверсивной цепи хромосомы 11p13 и имеет около 30 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP). BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме нейрональных и глиальных клеток из пептида-предшественника proBDNF, который преобразуется в сигнальный пептид proBDNF, транспортируемый в терминали [17]. В свою очередь proBDNF (~32 кДа) расщепляется до зрелого BDNF (~13 кДа) и BDNF-пропептида (~17 кДа) — N-концевой фрагмент proBDNF [16], однако точная локализация этого преобразования (внутри клетки или после секреции внеклеточно) остается неясной [18]. Наряду со зрелой формой BDNF в процессах синаптической пластичности в пре- и постнатальном периоде развития также непосредственно участвуют proBDNF, proBDNF и пропептид BDNF [19]. Секреция BDNF является потенциалзависимой и происходит как в пресинаптических, так и постсинаптических терминалях в зависимости от интенсивности стимуляции [20].

Функции BDNF осуществляются главным образом посредством сигнальных путей, активируемых рецепторами TrkB. Связывание димера BDNF с TrkB индуцирует димеризацию рецептора и аутофосфорилирование остатков тирозина, создавая дополнительные сайты для связывания с белками, содержащими домены PH (pleckstrin homology domain) и SH2 (Src homology 2), такими как адаптерные белки Shc (Src homology 2-containing protein), GRB-2 (growth factor receptor-bound protein 2), FRS2 (fibroblast growth factor receptor substrate 2) и фермент фосфолипаза C γ . Данные взаимодействия инициируют активацию различных перекрывающихся сигнальных каскадов [21, 22]. TrkB-рецепторы также могут активироваться лиганднезависимым образом: в частности, сообщалось, что лиганды рецепторов, сопряженных с G-белком, такие

как аденозин и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза посредством активации членов семейства Src, вызывают трансактивацию Trk-рецепторов [21].

Основными тремя внутриклеточными сигнальными каскадами, активируемыми рецепторами TrkB, являются путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), путь фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) и путь фосфолипазы C γ (phospholipase C γ , PLC γ) [21, 22]. В каскаде MAPK задействовано семейство малых белков Ras (так называемых малых ГТФаз), которые посредством фосфорилирования центрального фермента данного пути ERK (extracellular signal-regulated kinase) активируют факторы транскрипции, в частности белок CREB, обеспечивающие построение основных генов клеточного выживания, роста и пролиферации нейронов и предотвращающие апоптоз. В активации сигнального пути PI3K участвуют протеинкиназы B и мишень рапамицина млекопитающих mTOR (mammalian target of rapamycin); функции данного пути связаны с BDNF-опосредованной активацией синтеза белка, способствующей росту, пролиферации клеток и повышению синаптической пластичности. В сигнальном пути фосфолипазы C γ активированная форма данного фермента гидролизует фосфатидилинозитолдифосфат с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Инозитолтрифосфат способствует высвобождению Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума, что приводит к активации Ca²⁺-зависимых ферментов, таких как протеинкиназа C. Передача сигналов по данному пути регулирует экспрессию многих белков, включая факторы транскрипции, активность ионных каналов, рост и пролиферацию клеток, а также играет важную роль в TrkB-опосредованной долговременной потенциации в синапсах гиппокампа [21, 22].

Изменения BDNF при депрессии

Результаты нейробиологических и молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что BDNF и его предшественники вовлечены в патогенез многих психических расстройств, в частности аффективных и стрессовых [23]. Сообщения о негативном влиянии стресса на экспрессию BDNF в мозге появились более двух десятилетий назад [24]. В работах последних лет было показано, что длительное воздействие стресса, приводящее к депрессивноподобному поведению у грызунов, сопровождается снижением экспрессии BDNF в областях DG и аммонова рога CA (cornu Ammonis) гиппокампа и префронтальной коры и ее повышением в области прилежащего ядра [25, 26]. Сообщалось также, что уровень белков-предшественников (preproBDNF и proBDNF) и пропептида BDNF, напротив, увеличивается в неокортикальных и гиппокампальных областях в условиях хронического стресса [27]. Предполагается, что эффекты белков-предшественников во многом противоположны эффектам зрелой молекулы BDNF [27].

Снижение экспрессии генов *BDNF* и *TrkB* наблюдается в различных областях мозга, в частности в гиппокампе, префронтальной коре людей и передней поясной коре, у больных депрессией [28], а также у лиц, совершивших суицид [29]. У пациентов, не получавших терапии, определяются более низкие уровни BDNF в периферической крови по сравнению со здоровыми лицами [30].

В метаанализе М. Polyakova с соавт. [31] по результатам 38 сравнительных исследований, включивших 2447 больных депрессией и 2147 здоровых лиц, было установлено, что уровень BDNF в плазме и сыворотке крови

в группе пациентов во время острой фазы депрессии значительно ниже, чем в группе контроля. Концентрация BDNF у больных в состоянии эутимии не отличалась от таковой у здоровых лиц в сыворотке и была несколько выше в плазме. Авторы отметили также, что в то время как у пациентов в остром состоянии не отмечалось существенных различий между показателями BDNF в плазме и сыворотке ($p=0,91$), у пациентов в состоянии эутимии наблюдалась тенденция к повышению BDNF в плазме по сравнению с сывороткой ($p=0,07$).

Степень снижения периферического уровня BDNF может быть ассоциирована с клиническими особенностями депрессии, однако данные в этом вопросе противоречивы. В работе М. Molendijk с соавт. [30] не было выявлено определенной связи этого показателя с такими клиническими характеристиками состояния, как тяжесть депрессивных симптомов и количество депрессивных эпизодов в анамнезе. При этом уровень BDNF нормализовался в период ремиссии независимо от того, являлась ли она спонтанной или терапевтической [30]. В другом исследовании [32] было показано, что плазменный уровень BDNF значительно ниже при рекуррентном течении заболевания, чем при первичном эпизоде, при котором он почти соответствовал нормальным значениям. Кроме того, плазменный уровень BDNF у пациентов с депрессией с суицидальным поведением был значительно ниже, чем у пациентов с депрессией, не проявляющих суицидального поведения. Интересно, что он также был значительно ниже у пациентов с непсихотическими вариантами большого депрессивного расстройства, чем с психотическими [32].

По мнению В. Bus и соавт. [33], проведенными лонгитюдное двухлетнее натуралистическое исследование, низкий уровень BDNF является следствием хронически текущего депрессивного расстройства, а не фактором, способствующим его манифестации. Авторы не обнаружили корреляции между снижением концентрации BDNF и фазой болезни, а именно: уровень BDNF значительно не снижался при переходе из состояния здоровья или ремиссии в состояние депрессии, и не увеличивался в обратной ситуации, когда депрессивная фаза переходила в ремиссионную. Вместе с тем у больных с рекуррентным и особенно хроническим течением депрессии выявлялся более низкий уровень BDNF по сравнению с больными с дебютным эпизодом или здоровыми лицами. Эти наблюдения соответствуют результатам нейровизуализационных морфометрических исследований, показывающим, что при рекуррентной депрессии наблюдаются более низкие объемы гиппокампа, чем при первичном эпизоде, и степень гипотрофии гиппокампа коррелирует с длительностью течения болезни [34].

Антидепрессивные эффекты экзогенно вводимого белка BDNF

В ряде исследований было показано, что введение BDNF в некоторые отделы мозга у животных с депрессивноподобными состояниями вызывает повышение активности моноаминергических систем и оказывает антидепрессивный эффект, сходный с таковым при системном введении антидепрессантов. J. Siuciak с соавт. вводили этот белок непосредственно в средний мозг крыс, у которых предварительно были смоделированы депрессивноподобные состояния под воздействием неконтролируемого стресса в соответствии с концепцией выученной беспомощности [35]. После инфузии у крыс редуцировались поведенческие нарушения, в частности

нормализовались реакции бегства и активного избегания без увеличения общей локомоторной активности, что, по мнению авторов, свидетельствует о специфичности антидепрессивного действия.

В другой работе со сходным дизайном было выявлено, что однократной двусторонней инфузии низкой дозы BDNF в определенные области гиппокампа (область DG или CA3, но не CA1) было достаточно для формирования антидепрессивного эффекта в течение последующих трех дней [36]. Пиковые концентрации BDNF были зарегистрированы через 2 ч после инфузии и сохранялись до 24 ч; через 72 ч экзогенный BDNF в области инфузии уже не определялся. Поскольку диффузия BDNF с места инфузии была незначительной (~0,5 мм), авторы предположили, что дополнительные инфузии в другие области могут приводить к более выраженному антидепрессивному эффекту. Однако двусторонние инфузии в DG на трех разных уровнях вдоль rostrocaudальной оси не приводили к значительно большему эффекту, чем на одном уровне. После инфузии антидепрессивный эффект сохранялся в течение 10 дней — срока, значительно превышающего временные рамки деградации белка, что, по мнению авторов, указывает на обеспечивающую долгосрочность действия способность BDNF устойчиво инициировать механизмы нейрональной пластичности. Кроме того, в данном исследовании было показано, что при инфузии BDNF в область DG уровни фосфорилированной ERK и транскрипционного фактора c-Fos повышались не только локально, но также в субполях CA3 и CA1, что может быть связано с обширной ветвистостью дендритных полей пирамидальных нейронов в этих областях. Данные результаты подтверждают, что экзогенное введение BDNF вызывает повышение функциональной активности сигнального пути MAPK.

Помимо интрамезенцефального и интрагиппокампального способа введения BDNF, антидепрессивное действие было продемонстрировано при его однократной интравентрикулярной (в область боковых желудочков) инфузии, после которой эффект сохранялся не менее 6 дней [37]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, при периферическом введении BDNF наблюдаются эффекты, сходные с таковыми при его центральном введении: в частности, сообщалось о повышении его концентрации в гиппокампе и увеличении уровня фосфорилированных ERK и CREB [38]. По данным Н. Schmidt и R. Duman [38], периферические подкожные инъекции BDNF вызывают антидепрессивно- и анксиолитикоподобные эффекты у грызунов, предотвращают депрессогенное действие хронического стресса и повышают выживаемость клеток в гиппокампе и префронтальной коре. Вместе с тем механизм этих эффектов остается неясным, поскольку BDNF быстро подвергается деградации в периферической крови и слабо проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя подтверждения этому были получены в некоторых экспериментальных исследованиях [39].

Генетические исследования роли BDNF в возникновении эффектов антидепрессантов

Необходимость присутствия в мозге эндогенного белка BDNF для возникновения эффектов антидепрессантов была изучена в молекулярно-генетических исследованиях с применением метода нокаута гена. Грызуны с полным нокаутом гена *BDNF* умирают в раннем постнатальном периоде, что исключает возможность их использования в исследованиях поведенческих моделей депрессии и действия антидепрессантов. Гетерозиготные мыши с одним

нокаутным аллелем гена *BDNF* не демонстрируют депрессивноподобных изменений в поведении, из чего следует, что снижение уровня BDNF на 50% не оказывает депрессогенного действия [40]. В то же время при моделировании депрессивноподобных состояний у таких мышей введение имипрамина не вызывало антидепрессивного эффекта в поведенческих тестах, в отличие от мышей с двумя активными аллелями.

В исследовании С. Altar с соавт. [41] изучалось влияние электросудорожной терапии (ЭСТ) и антидепрессантов на концентрацию белка BDNF у гетерозиготных мышей с одним нокаутным аллелем (\pm *BDNF*). При применении ЭСТ отмечалось постепенное и значительное увеличение содержания белка BDNF во всех исследованных областях (в теменной, лобной и энторинальной коре, гиппокампе, неостриатуме и перегородке). В то же время при длительном применении флуоксетина и дезипрамина ни в одной из областей мозга содержание BDNF не увеличивалось, и лишь при введении неселективного ингибитора моноаминоксидазы транилципромина наблюдалось некоторое увеличение BDNF в лобной коре и неостриатуме. По мнению авторов, результаты данной экспериментальной работы можно экстраполировать на модель депрессии, резистентной к лекарственным средствам и поддающейся воздействию ЭСТ.

Для более подробного изучения участия BDNF в опосредовании эффектов антидепрессантов исследователи избирательно подавляли активность гена *BDNF* в различных областях мозга грызунов. В исследовании L. Monteggia и соавт. [42] ген *BDNF* был инактивирован в области переднего мозга, и, хотя данное вмешательство не сопровождалось возникновением депрессивноподобных изменений в поведении мышей, при моделировании таких состояний путем воздействия длительного стресса у животных наблюдался ослабленный ответ на введение антидепрессанта дезипрамина. Другие авторы [43] избирательно удаляли ген *BDNF* при помощи метода вирусно-опосредованного переноса генов в субрегионах гиппокампа DG или CA1 у мышей: как и в предыдущей работе, данное вмешательство само по себе не вызывало изменений в поведении животных. Однако при моделировании у них депрессивноподобных состояний удаление *BDNF* избирательно в области DG, но не в области CA1, негативно влияло на возникновение эффекта трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эти результаты наглядно демонстрируют необходимость присутствия BDNF в мозге для реализации эффектов традиционных антидепрессантов.

Роль гена *BDNF*, а также генов рецепторов *TRKB* и *p75NTR* в формировании клинического эффекта антидепрессантов у больных депрессией была рассмотрена во многих фармакогенетических исследованиях, в которых изучалась ассоциация различных однонуклеотидных полиморфизмов этих генов с уровнем терапевтического ответа и ремиссий. В 2015 г. R. Colle с соавт. [44] опубликовали обширный обзор литературы по данному вопросу, в котором проанализировали результаты 5 исследований типа полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) и 30 исследований ассоциаций. Авторы сообщили, что лишь для одного SNP гена *BDNF* (rs6265) положительные результаты были получены и воспроизведены более чем в одном исследовании. В отношении других SNP (*BDNF*: rs7103411, rs7124442, rs908867, rs2049046, rs61888800, rs10501087, rs1491850; *TRKB*: rs10868223, rs11140778, rs1565445, rs1659412; *P75NTR*:

23

rs2072446) положительные ассоциации с эффективностью фармакотерапии антидепрессантами наблюдались лишь в единичных исследованиях и не подтверждались в других.

SNP rs6265, обозначаемый также как Val66Met, является наиболее изученным полиморфизмом гена *BDNF*. Предположительно, данный полиморфизм ассоциирован с уровнем экспрессии *BDNF* и влияет на формирование фенотипов памяти и интеллекта у людей, а также на риск возникновения многих нейropsychиатрических расстройств, включая депрессию [45]. В доклинических исследованиях было выявлено, что у трансгенных мышей с генотипом *BDNF* Met/Met снижена восприимчивость к длительному введению флуоксетина [45]. В последующих экспериментах было показано, что снижение эффекта СИОЗС у мышей с данным генотипом связано с нарушением механизмов синаптической пластичности, вызванным подавлением долговременной потенциации и снижением выживаемости новорожденных нейронов в гиппокампе, а также дефицитом синаптической передачи в префронтальной коре [46, 47].

Хотя, как отмечалось выше, в нескольких исследованиях была показана положительная ассоциация между полиморфизмом Val66Met и эффективностью антидепрессантов у больных депрессией, особенности данной ассоциации остаются неясными. R. Colle с соавт. [44] отметили, что частота аллеля Met значительно различается в европейской (16–28%) и азиатской (35–54%) популяции, и его функциональность также может различаться в этих популяциях. В нескольких метаанализах [48, 49] также сообщалось, что у азиатских пациентов аллель Met ассоциируется с более высокой эффективностью антидепрессантов, чем аллель Val, тогда как у европеоидных пациентов с разными аллелями различий в показателях ответа и ремиссии не наблюдалось. Лишь в небольшом числе исследований была изучена ассоциация полиморфизма Val66Met с эффективностью отдельных антидепрессантов. J. Licinio с соавт. [50] не обнаружили такой ассоциации в отношении флуоксетина ($n=97$) и дезипрамина ($n=103$). G. Xu с соавт. [51] выявили более высокую эффективность СИОЗС среди носителей аллеля Met по сравнению с Val ($n=104$), чего не отмечалось при использовании венлафаксина ($n=55$). В исследовании R. Colle с соавт. [52] были получены противоположные результаты: при применении СИОЗС у пациентов с генотипом Val/Val наблюдалась более высокая частота респонса, чем у пациентов-носителей аллеля Met. Однако при применении СИОЗН и трициклических антидепрессантов у пациентов с генотипом Val/Val частота ремиссий была ниже, чем у гетерозиготных пациентов. В дальнейших фармакогенетических исследованиях может быть изучена роль SNP Val66Met в предикции результативности антидепрессивной фармакотерапии у больных с разной этнической принадлежностью.

Влияние антидепрессантов на активность эндогенного BDNF

Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о наличии реципрокных связей между *BDNF* и моноаминергическими системами, прежде всего серотониновой [53, 54]. *BDNF* увеличивает экспрессию генов 5-HT-системы, защищает серотониновые нейроны от повреждения, вызванного нейротоксинами, стимулирует рост аксонов, повышает функциональную активность серотониновых рецепторов разных типов в гиппокампе и некоторых других областях мозга.

В свою очередь, серотонинергическая система также оказывает регулирующее влияние на экспрессию генов *BDNF* и TrkB-рецепторов и, соответственно, на процессы нейрогенеза и синаптической пластичности. Взаимосвязи между *BDNF* и серотонином являются одной из мишеней действия конвенциональных антидепрессантов и объясняют отсроченное наступление их клинического эффекта. Известно, что антидепрессанты оказывают почти немедленное (уже после однократного введения) повышение серотониновой нейротрансмиссии, однако антидепрессивное действие возникает обычно через несколько недель при условии их регулярного применения. Данный парадокс объясняется тем, что только длительное увеличение серотониновой нейротрансмиссии может вызвать повышение экспрессии *BDNF* и, следовательно, активацию механизмов нейропластичности [54].

Молекулярные механизмы действия моноаминергических антидепрессантов в настоящее время по крайней мере частично связываются с влиянием на экспрессию *BDNF* и его рецептора TrkB. В одном из первых доклинических исследований, изучавших роль *BDNF* в возникновении терапевтических эффектов антидепрессантов, а также ЭСТ, было выявлено, что при длительном применении этих методов у крыс в области гиппокампа повышается экспрессия мРНК *BDNF*, его рецептора TrkB и белка CREB [55]. Значительное увеличение экспрессии мРНК *BDNF* и TrkB происходило к 21-му дню введения транилципромина, сертралина и дезипрамина; при введении миансерина повышалась только экспрессия мРНК *BDNF*. Данные эффекты не наблюдались при однократной инфузии антидепрессантов, а также при кратком или долговременном применении психотропных веществ некоторых других классов (в частности морфина, кокаина и галоперидола). Кроме того, длительное применение антидепрессантов полностью устраняло снижение уровня экспрессии мРНК *BDNF* в гиппокампе, вызванное у животных стрессом.

Результаты дальнейших исследований подтвердили, что только длительное, а не краткосрочное введение антидепрессантов различных классов оказывает влияние на экспрессию мРНК *BDNF* и TrkB в гиппокампе и коре головного мозга [54, 56]. Аналогичное увеличение мРНК *BDNF* и фосфорилирования TrkB наблюдалось после однократного введения экспериментального антидепрессанта быстрого действия кетамина [57]. В постмортальных исследованиях также было обнаружено увеличение экспрессии мРНК *BDNF* в мозге пациентов с депрессией, получавших антидепрессанты на момент смерти, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [54].

Важным аспектом механизмов действия антидепрессантов является быстрое индуцирование ими фосфорилирования и активации рецепторов TrkB в коре и гиппокампе [40, 58, 59]. Эта лиганд (*BDNF*)-независимая активация TrkB вызывает синтез *BDNF* в мозге посредством фосфорилирования CREB [60], что в свою очередь приводит к *BDNF*-зависимому фосфорилированию TrkB после длительного введения антидепрессанта [58]. Необходимость активации TrkB для возникновения действия антидепрессантов была продемонстрирована в некоторых работах, показавших, что инъекции антагонистов TrkB-рецепторов полностью блокируют эффекты антидепрессантов при их длительном введении грызунам с депрессивноподобными состояниями [40].

Механизмы лиганд (*BDNF*)-независимой активации TrkB антидепрессантами полностью не изучены. T. Rantamaki с соавт. [60] было показано, что быстрая

активация TrkB антидепрессантами различных классов *in vivo* не требует участия не только BDNF, но также и моноаминов 5-HT и NE или их транспортеров, т.е. она может являться BDNF- и моноаминнезависимой. Накопленные данные свидетельствуют о том, что антидепрессанты могут опосредованно влиять на TrkB-BDNF-сигнализацию через некоторые дополнительные мишени, такие как рецепторы нейротрансмиттеров, Sigma-1-рецепторы, аденозиновые рецепторы и др. [10].

Влияние антидепрессантов на уровень периферического BDNF

Как отмечалось выше, снижение периферического уровня BDNF при депрессии широко документировано. Наряду с этим рассматривались вопросы о том, влияет ли лечение различными антидепрессантами на периферический уровень BDNF, и в какой степени данный показатель коррелирует с терапевтической динамикой. В большинстве публикаций по данной теме сообщалось, что снижение уровня BDNF в сыворотке крови, наблюдаемое при депрессии, устраняется фармакотерапией антидепрессантами разных классов (главным образом СИОЗС, СИОЗС и норадреналина, трициклических антидепрессантов) или электросудорожной терапией [31, 61, 62]. Вместе с тем в отдельных исследованиях при применении некоторых антидепрессантов были получены противоречивые или отрицательные результаты. Так, в одной работе [63] было выявлено повышение уровня BDNF при применении сертралина и венлафаксина, но не эсциталопрама, а в другой [64] — при применении флуоксетина, но не венлафаксина. Авторы более крупного исследования [30] сообщили, что уровень BDNF в сыворотке крови при применении антидепрессантов возрастает только во время терапии острой фазы депрессии, но не в период поддерживающей терапии после становления ремиссии. Увеличение BDNF было значительным только при использовании СИОЗС и зверобоя, слабовыраженным — при использовании СИОЗС и норадреналина, а также трициклических антидепрессантов, и практически не регистрировалось при применении мirtазапина. По мнению авторов, эти результаты отражают способность антидепрессантов разных классов повышать внесинаптическую концентрацию серотонина, стимулирующего экспрессию BDNF.

В метаанализе, проведенном в 2017 г. С. Zhou с соавт. [65], были задействованы результаты 20 исследований, в которых проводилось сравнение средних уровней BDNF до и после 4–12-недельного курса лечения антидепрессантами разных классов. Увеличение сывороточного (но не плазменного) уровня BDNF было отмечено не только при применении СИОЗС, но и СИОЗС и норадреналина, причем при терапии сертралином оно оказалось более выраженным, чем при терапии венлафаксином, пароксетином и эсциталопрамом. Авторы отметили, что в рамках данной работы было затруднительно достоверно оценить влияние других препаратов (флуоксетина, дулоксетина, мirtазапина, амитриптилина и милнаципра) на уровень BDNF, так как каждый из них был использован только в одном исследовании. Ограничениями данного метаанализа явились также широкий диапазон применявшихся доз препаратов и недостаточная продолжительность некоторых исследований, поскольку наиболее значительное влияние антидепрессантов на концентрацию BDNF регистрировалось после 8-й недели лечения.

Некоторые исследователи изучали связь между исходными и регистрируемыми во время терапии показателями

BDNF и результатами лечения депрессии. А. Piccinni с соавт. [66] обнаружили значительное снижение уровня BDNF в плазме крови у больных депрессией, резистентной к фармакотерапии антидепрессантами. После проведения этим пациентам ЭСТ уровень BDNF возрастал пропорционально редукции общего балла по шкале депрессии Гамильтона. Выяснилось также, что у пациентов, достигших ремиссии после ЭСТ, исходный уровень BDNF был выше, чем у пациентов-нон-респондеров. Таким образом, концентрация BDNF в плазме крови является потенциально полезным прогностическим маркером терапевтического ответа и ремиссии при применении ЭСТ у пациентов с депрессией, резистентной к терапии антидепрессантами.

Вопрос соотношения динамики периферических показателей BDNF и эффективности лечения антидепрессантами был рассмотрен в метаанализе М. Polyakova и соавт. [31], в котором изучались результаты 21 исследования продолжительностью от 2 до 8 нед (в среднем 6 нед) с 553 включенными пациентами. Уровни BDNF в сыворотке и в плазме оставались неизменными у больных, невосприимчивых к действию антидепрессантов, и значительно повышались у больных, достигших терапевтического ответа или ремиссии. Важно отметить, что для плазменного уровня BDNF степень достоверности выявленной связи была ниже, чем для сывороточного. Кроме того, в нескольких оригинальных исследованиях с небольшими выборками [67, 68] было продемонстрировано, что ранее (на 7–14-й день терапии антидепрессантами) увеличение уровня BDNF в сыворотке и плазме коррелирует как с ранним клиническим улучшением, так и с последующим терапевтическим респонсом.

Таким образом, уровень BDNF в сыворотке может рассматриваться в качестве нейробиологического предиктора эффективности фармакотерапии депрессии: необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение оптимальных временных точек для измерений концентрации BDNF.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что, несмотря на широкий и давний интерес ученых к изучению роли BDNF в патогенезе депрессии и механизмах возникновения терапевтического действия антидепрессантов, все еще существует большое количество нерешенных проблем, требующих дальнейшего исследования. В частности, неясно, является ли снижение экспрессии BDNF этиологическим фактором, приводящим к появлению депрессии, или же оно возникает вторично вследствие других нейробиологических нарушений, наблюдаемых при этом расстройстве. Не менее дискуссионным остается и вопрос о том, влияет ли снижение активности BDNF у пациентов с депрессией на эффективность проводимой антидепрессивной психофармакотерапии.

Хотя периферические показатели BDNF, возможно, являются ценными маркерами диагностики депрессии и предикции терапевтического ответа, они лишь в некоторой степени отражают его центральную активность, поскольку многие периферические ткани продуцируют этот нейротрофин. Например, основным источником BDNF в плазме и сыворотке крови являются тромбоциты. Ранее увеличение сывороточного уровня BDNF при применении антидепрессантов может быть связано со стимуляцией ими высвобождения BDNF из тром-

боцитов, степень которой варьирует в зависимости от антидепрессанта. Кроме того, раннее повышение уровня BDNF отражает, по-видимому, лишь быстрые посттранскрипционные механизмы, в то время как увеличение экспрессии мРНК BDNF происходит позднее и также зависит от используемого антидепрессанта. Таким образом, эффекты антидепрессантов на активность BDNF, являющиеся дифференцированными, то есть результаты, полученные при использовании одного препарата, нельзя экстраполировать на другой препарат, даже относящийся к тому же фармакологическому классу.

Существуют также некоторые внешние факторы, которые могут влиять на уровень BDNF. Концентрации BDNF в сыворотке систематически меняются в течение года: значительно уменьшаются в течение осенне-зимнего периода (с января по май) и увеличиваются в весенне-летний период. На уровень BDNF могут повлиять и такие факторы, как особенности питания, курение и употребление алкоголя, масса тела, физическая и сексуальная активность, фаза менструального цикла у женщин фер-

тильного возраста, сопутствующие заболевания, условия забора и хранения крови и др. Все эти факторы, которым до сих пор в большинстве работ не уделялось должного внимания, необходимо учитывать в дальнейшем при планировании и проведении исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и опубликована за счет личных средств авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.
- Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(5):343–351. doi: 10.1038/35072566.
- Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015;23(1):1–21. doi: 10.1037/a0038550.
- Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(11):1209–1216. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1209.
- Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):787–793. doi: 10.1001/archpsyc.57.8.787.
- Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis.* 2013;52:49–65. doi: 10.1016/j.nbd.2012.06.001.
- Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. 5-HT(1A) [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;231(4):623–636. doi: 10.1007/s00213-013-3389-x.
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):732–739. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00935-5.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(7):597–606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002.
- Levy MJ, Bouille F, Steinbusch HW, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(8):2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4.
- Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):259–267. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.010.
- Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011;134(Pt 6):1591–1609. doi: 10.1093/brain/awr039.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1(5):549–553. doi: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x.
- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1954;40(10):1014–1018. doi: 10.1073/pnas.40.10.1014.
- Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(1):7–23. doi: 10.1038/nrn3379.
- Hashimoto K. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain by serotonin. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(3):195–197. doi: 10.1007/s00406-016-0682-9.
- Lessmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci Res.* 2009;65(1):11–22. doi: 10.1016/j.neures.2009.06.004.
- Leal G, Afonso PM, Salazar IL, Duarte CB. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* 2015;1621:82–101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019.
- Yang B, Yang C, Ren Q, et al. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):765–769. doi: 10.1007/s00406-016-0693-6.
- Matsuda N, Lu H, Fukata Y, et al. Differential activity-dependent secretion of brain-derived neurotrophic factor from axon and dendrite. *J Neurosci.* 2009;29(45):14185–14198. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1863-09.2009.
- Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(12):850–860. doi: 10.1038/nrn2738.
- Gupta VK, You Y, Gupta VB, et al. TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10122–10142. doi: 10.3390/ijms140510122.
- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238–258. doi: 10.1124/pr.111.005108.
- Nibuya M, Takahashi M, Russell DS, Duman RS. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 1999;267(2):81–84. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00335-3.
- Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, et al. Regional differences in brain-derived neurotrophic factor levels and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyu121. doi: 10.1093/ijnp/pyu121.
- Qiao H, An SC, Xu C, Ma XM. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by

- an animal model of depression. *Brain Res.* 2017;1663:29–37. doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.020.
27. Yang B, Yang C, Ren Q, et al. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):765–769. doi: 10.1007/s00406-016-0693-6.
 28. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, et al. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1194–1202. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12020248.
 29. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med.* 2010;42(2):87–96. doi: 10.3109/07853890903485730.
 30. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* 2010;16(11):1088–1095. doi: 10.1038/mp.2010.98.
 31. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015;174:432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
 32. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord.* 2007;101(1–3):239–244. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.005.
 33. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry.* 2015;20(5):602–608. doi: 10.1038/mp.2014.83.
 34. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(1):41–54.
 35. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;56(1):131–137. doi: 10.1016/S0091-3057(96)00169-4.
 36. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002;22(8):3251–3261. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002.
 37. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005;1037(1–2):204–208. doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.007.
 38. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(12):2378–2391. doi: 10.1038/npp.2010.114.
 39. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998;37(12):1553–1561. doi: 10.1016/S0028-3908(98)00141-5.
 40. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci.* 2003;23(1):349–357. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00349.2003.
 41. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, et al. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry.* 2003;54(7):703–709. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00073-8.
 42. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(29):10827–10832. doi: 10.1073/pnas.0402141101.
 43. Adachi M, Barrot M, Autry AE, et al. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry.* 2007;63(7):642–649. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.019.
 44. Colle R, Deflesselle E, Martin S, et al. BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics.* 2015;16(9):997–1013. doi: 10.2217/pgs.15.56.
 45. Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006;314(5796):140–143. doi: 10.1126/science.1129663.
 46. Bath KG, Jing DQ, Dincheva I, et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(5):1297–1304. doi: 10.1038/npp.2011.318.
 47. Pattwell SS, Bath KG, Perez-Castro R, et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2012;32(7):2410–2421. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5205-11.2012.
 48. Yan T, Wang L, Kuang W, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry.* 2014;6(3):241–251. doi: 10.1111/appy.12148.
 49. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:183–194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011.
 50. Licinio J, Dong C, Wong ML. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(5):488–497. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.38.
 51. Xu G, Lin K, Rao D, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and the early response to antidepressant in Chinese Han population. *Psychiatr Genet.* 2012;22(4):214–215. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834c0c87.
 52. Colle R, Gressier F, Verstuyft C, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J Affect Disord.* 2015;175:233–240. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.013.
 53. Benmansour S, Deltheil T, Piotrowski J, et al. Influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on serotonin neurotransmission in the hippocampus of adult rodents. *Eur J Pharmacol.* 2008;587(1–3):90–98. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.048.
 54. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF — a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2015;102:72–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.
 55. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995;15(11):7539–7547. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995.
 56. Larsen MH, Hay-Schmidt A, Rønn LC, Mikkelsen JD. Temporal expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in the rat hippocampus after treatment with selective and mixed monoaminergic antidepressants. *Eur J Pharmacol.* 2008;578(2–3):114–122. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.08.050.
 57. Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(1):pyu033. doi: 10.1093/ijnp/pyu033.
 58. Rantamaki T, Hendolin P, Kankaanpää A, et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-Cgamma signaling pathways in mouse brain. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(10):2152–2162. doi: 10.1038/sj.npp.1301345.
 59. Saarelainen T, Vaittinen S, Castrén E. trkB-receptor activation contributes to the kainate-induced increase in BDNF mRNA synthesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2001;21(4):429–435. doi: 10.1023/A:1012775808253.
 60. Rantamaki T, Vesa L, Antila H, et al. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain inde-

- pendently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS One*. 2011;6(6):e20567. doi: 10.1371/journal.pone.0020567.
61. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):261–265. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.009.
 62. Mikoteit T, Beck J, Eckert A, et al. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(15):2955–2965. doi: 10.1007/s00213-014-3475-8.
 63. Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 2008;43(3):247–254. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.014.
 64. Başterzi AD, Yazici K, Aslan E, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):281–285. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.11.016.
 65. Zhou C, Zhong J, Zou B, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. doi: 10.1371/journal.pone.0172270.
 66. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(5):349–355. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.002.
 67. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, et al. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):264–269. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.017.
 68. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):415–420. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.011.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Ваззаева Тамара Иродионовна** [*Tamara I. Vazagaeva*, MD, PhD] к.м.н., адрес: 119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, [address: 23, Kropotkinsky pereulok, 119034 Moscow, Russia], тел.: +7 (499) 785-48-04/05, e-mail: vazagaeva@mail.ru, SPIN-код: 6469-6491, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-402X>

Ахапкин Роман Витальевич [*Roman V. Akhapkin*, MD, PhD] к.м.н., e-mail: 4ahapkin@gmail.com, SPIN-код: 9966-0084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-0547>

Александровский Юрий Анатольевич [*Yuri A. Alexandrovsky*, MD, PhD, Professor] д.м.н., профессор, член-корр. РАН, e-mail: alexandrovsky_u@mail.ru, SPIN-код: 9010-2378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4362-2921>

Е.Л. Куренков^{1*}, В.С. Рыкун¹, С.А. Гордеева²¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация² Филиал № 1 ФГКУ «354 Военный клинический госпиталь», Челябинск, Российская Федерация

Особенности тканевых реакций в теноновой капсуле при прогрессирующей миопии

Обоснование. Актуальность исследования определяется высокой распространенностью аномалий рефракции, в том числе прогрессирующей миопии, среди детей, а также высоким риском и склонностью к развитию осложнений со стороны органа зрения при патологиях рефракции. **Цель** — исследовать тканевые реакции, протекающие в теноновой капсуле при аномалиях рефракции, в том числе при прогрессирующей миопии. **Методы.** Проводилось одномоментное исследование 47 образцов теноновой капсулы (25 при гиперметропии и 22 при прогрессирующей миопии), полученных во время оперативного лечения косоглазия и склероукрепляющих операций при прогрессирующей миопии. Тенонова капсула была изучена на различных уровнях — тканевом, клеточном, субклеточном. На тканевом уровне фрагменты теноновой капсулы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксиновой смесью по методике Ван-Гизона, что позволило получить общее представление о морфологии теноновой капсулы; на клеточном уровне — толуидиновым синим на тетраборате натрия, что дало возможность определить область для ультратомии и провести морфометрию клеточного состава; на субклеточном уровне при помощи трансмиссионной электронной микроскопии проводили ультраструктурную морфометрию фибробластов, оценку плотности коллагеновых волокон. **Результаты.** Оценивали качественные и количественные характеристики строения теноновой капсулы при двух аномалиях рефракции — прогрессирующей миопии и гиперметропии. Обнаружено, что при прогрессирующей миопии в теноновой капсуле, в отличие от гиперметропии, наблюдается $1,56 \pm 0,12$ на 10^4 мкм² фибробластов, $0,08 \pm 0,02$ на 10^4 мкм² тучных клеток, $0,01 \pm 0,001$ на 10^4 мкм² адипоцитов, а ультраструктурные особенности фибробластов представлены следующими количественными характеристиками: площадь ядра фибробласта — $1,60 \pm 0,82$ в мкм², протяженность кариолеммы — $6,99 \pm 0,199$ мкм, количество ядрышек — $0,17 \pm 0,015$ на 1 мкм² ядра, количество митохондрий и лизосом — $2,05 \pm 0,14$ и $0,64 \pm 0,08$ на 1 мкм² соответственно; плотность коллагенового волокна составила $28,72 \pm 4,18\%$; регистрировались фибриллярное разволокнение и фрагментация. **Заключение.** Гиперплазия фибробластов и их ультраструктур, а также тучных клеток, снижение уровня адипоцитов и плотности коллагеновых фибрилл — данные изменения являются особенностями тканевых реакций в теноновой капсуле и отражают адаптационный характер процессов, протекающих при прогрессирующей миопии.

Ключевые слова: прогрессирующая миопия, тенонова капсула, гиперплазия, коллагеновое волокно.

(Для цитирования: Куренков Е.Л., Рыкун В.С., Гордеева С.А. Особенности тканевых реакций в теноновой капсуле при прогрессирующей миопии. Вестник РАМН. 2019;74(1):29–34. doi: 10.15690/vramn1062)

29

E.L. Kurenkov^{1*}, V.S. Rykun¹, S.A. Gordeeva²¹ South Ural state medical University of Ministry of health of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation² Branch № 1 FGKU «354 Military clinical hospital» of the Ministry of defense, Chelyabinsk, Russian Federation

Features of Tissue Reaction in the Tenon Capsule in Progressive Myopia

Background: Research actuality is determined by the first, the prevalence of refraction errors including progressive myopia among children secondly, high risk and tends to develop complications from the visual organ in refractive disorders. **Aims:** To investigate tissue reactions occurring in the Tenon's capsule with anomalies of refraction, including with progressive myopia. **Materials and methods:** A one-step study of the Tenon's capsule of 47 samples (25 with hyperopia and 22 with progressive myopia) was carried out. The material of the Tenon's capsule was obtained during surgical treatment of strabismus and sclera strengthening operations with progressive myopia. The Tenon's capsule was studied at different levels: tissue, cellular, subcellular. Fragments of Tenon's capsule were stained with hematoxylin-eosin and picrofuchsin mixture by the method of van Gieson at the tissue level. This allowed obtaining a general picture of the morphology of Tenon's capsule. Fragments of Tenon's capsule were stained by toluidine blue in tetraborate sodium at the cellular level. This gave the opportunity to define the scope for ultratome and spend morphometry of cellular composition. A fragment of Tenon's capsule was studied by transmission electron microscopy (TEM) at the subcellular level and was performed ultrastructural morphometry of fibroblasts, evaluation of the density of the collagen fibers. **Results:** Were evaluated by qualitative and quantitative characteristics of the structure of Tenon's capsule with two anomalies of refractions: progressive myopia and hyperopia: with progressive myopia in Tenon's capsule, in contrast to hyperopia, the following number of fibroblasts (1.56 ± 0.12 per $10^4 \mu\text{m}^2$), mast cells (0.08 ± 0.02 per $10^4 \mu\text{m}^2$), adipocytes (0.01 ± 0.001 per $10^4 \mu\text{m}^2$) were observed; ultrastructural features of fibroblasts were represented by such quantitative characteristics: the area of the fibroblast nucleus was 1.60 ± 0.82 in μm^2 , the length of the karyolemma was $6.99 \pm 0.189 \mu\text{m}$, the number of nucleoli was 0.17 ± 0.015 per $1 \mu\text{m}^2$, the number of mitochondria and lysosome -2.05 ± 0.14 per $1 \mu\text{m}^2$; 0.64 ± 0.08 per $1 \mu\text{m}^2$, respectively); the density of collagen fiber was $28.72 \pm 4.18\%$, fibrillar fibrillation and fragmentation were recorded. **Conclusions:** Hyperplasia of fibroblasts and their ultrastructures, mast cells, reduction in the level of adipocytes and the density of collagen fibrils — these changes are features of the tissue reaction in the tenon capsule and reflect the adaptive nature of the processes occurring during progressive myopia.

Key words: progressive myopia, Tenon's capsule, hyperplasia, collagen fiber.

(For citation: Kurenkov EL, Rykun VS, Gordeeva SA. Features of Tissue Reaction in the Tenon Capsule in Progressive Myopia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):29–34. doi: 10.15690/vramn1062)

Обоснование

По данным Всемирной организации здравоохранения, нарушения рефракции — основная причина снижения зрения [1]. В структуре заболеваемости глаза и придаточного аппарата по Российской Федерации миопия среди патологий детского возраста занимает лидирующие позиции, составляя 34% [2]. Осложнения патологий рефракции при прогрессирующей миопии возникают ввиду заболеваний сетчатки и необратимого снижения зрения, приводящего к инвалидизации [3].

Аномалии рефракции обладают определенными морфологическими особенностями, которые связаны с изменением строения фиброзной оболочки глазного яблока и теноновой капсулы в том числе. Ремоделиацию теноновой капсулы при аметропиях следует рассматривать с позиции общепатологических процессов, обладающих типичными особенностями тканевых реакций.

Цель — исследовать тканевые реакции, протекающие в теноновой капсуле при аномалиях рефракции, в том числе при прогрессирующей миопии.

Методы

Дизайн исследования

Дизайн исследования — одноцентровое, одномоментное, выборочное, нерандомизированное, неконтролируемое исследование образцов теноновой капсулы, полученных в результате оперативного лечения косоглазия и склероукрепляющих операций при прогрессирующей миопии.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 5 до 16 лет;
- дети с диагнозами прогрессирующей миопии и сходящегося содружественного косоглазия, направленные на плановое оперативное лечение в офтальмологическое отделение стационара.

Критерии исключения:

- дети, страдающие воспалительными заболеваниями органа зрения, патологией роговицы, глаукомой, врожденной аномалией органа зрения, травмами органа зрения, тяжелым соматическим состоянием;
- возраст ребенка старше 16 лет;
- отказ родителей или законных представителей от участия ребенка в исследовании.

Условия проведения

Исследовательскую работу проводили в патоморфологическом отделе центральной научно-исследовательской лаборатории (под руководством заведующего кафедрой анатомии и оперативной хирургии докт. мед. наук, профессора Е.Л. Куренкова) и на кафедре глазных болезней (под руководством докт. мед. наук, доцента В.С. Рыкуна) Федерального государственного бюджетного образовательного университета высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Челябинск).

В основе исследования лежало проведение биопсии теноновой капсулы у детей с различными видами клинической рефракции при плановом поступлении с целью хирургического лечения косоглазия и проведения склероукрепляющих операций при прогрессировании миопии

в офтальмологическое отделение стационара МАУЗ «Городской клинический специализированный центр офтальмологии и педиатрии» Минздрава РФ (Челябинск); исследование образцов теноновой капсулы проводили на базе ГБУ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро» Минздрава РФ (Челябинск).

Продолжительность исследования

Исследования проводили в 2013–2015 гг. Оценка интересующих показателей проводилась однократно, одномоментно после забора биоптатов теноновой капсулы.

Описание медицинского вмешательства

Образцы теноновой капсулы были получены в ходе оперативного лечения косоглазия и склероукрепляющих операций при прогрессирующей миопии. Рассекалась конъюнктура в верхненаружном квадранте глазного яблока в 10–12 мм от лимба и вытягивалась теноновая капсула, иссекался образец теноновой капсулы размером 2×2 мм.

Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществлялись в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.06.2016 № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований».

Исходы исследования

Основным исходом исследования была оценка количества клеток теноновой капсулы, качественных и количественных (площадь ядра фибробластов, протяженность кариолеммы, количество ядрышек, количество митохондрий и лизосом) характеристик ультраструктур фибробластов, плотности расположения коллагенового волокна теноновой капсулы у детей при аметропиях.

Методы регистрации исходов

Весь биопсийный материал был изучен на тканевом уровне при помощи окрашивания гематоксилином и эозином и пикрофуксиновой смесью по методике Ван-Гизона; на клеточном уровне исследовали полутонкие срезы при окрашивании толуидиновым синим на тетраборате натрия; на субклеточном уровне изучали ультратонкие срезы при помощи трансмиссионной электронной микроскопии (электронный микроскоп Libra 120, Carl Zeiss, Германия).

Исследовали клеточный состав (на 10^4 мкм²) теноновой капсулы при разных видах клинической рефракции: количество фибробластов, мастоцитов, жировых клеток; строение внеклеточного матрикса теноновой капсулы (расположение и плотность коллагеновых волокон, ультраструктурные особенности фибробластов теноновой капсулы при аметропиях). Вычисляли площадь ядра фибробластов (1 мкм²), количество ядрышек (1 мкм² ядра фибробласта), протяженность кариолеммы фибробласта (мкм), количество митохондрий, количество лизосом в фибробластах (1 мкм²).

Этическая экспертиза

На проведение исследования было получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (Челябинск); протокол № 2 от 25.09.2013. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании (дети старше 16 лет), а также родители или законные представители детей от 5 до 16 лет подписали

добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 19.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США). Дескриптивная статистика выполнена путем расчета среднего значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$), 95% доверительного интервала (за исключением случаев, когда $n=1$). Изучение взаимосвязей между параметрами осуществляли с помощью корреляционного анализа путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Для определения различий двух независимых выборок был использован критерий Манна–Уитни, для К-независимых выборок — критерий Крускала–Уоллиса. Нулевая гипотеза для данного исследования заключалась в следующем: отсутствие различий в строении фиброзной капсулы глаза при различных видах рефракции у детей. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Объектом для патоморфологического этапа исследования являлись образцы теновой капсулы ($n=47$): 22

при прогрессирующей миопии (при миопии слабой степени — 1, миопии средней степени — 6, миопии высокой степени — 15 образцов) и 25 при гиперметропии.

Основные результаты исследования

Клеточный состав теновой капсулы при прогрессирующей миопии представлен значительным содержанием фибробластов и тучных клеток и незначительным представителем адипоцитов; при гиперметропии, напротив, имеют место незначительное содержание фибробластов и тучных клеток и значительный уровень жировых клеток (табл. 1).

С усилением рефракции регистрируется увеличение количества фибробластов и тучных клеток ($r_s=0,44$, $p < 0,001$; $r_s=0,47$, $p < 0,001$ соответственно) и снижение уровня адипоцитов ($-0,38$, $p < 0,001$) теновой капсулы.

На субклеточном уровне имеют место ультраструктурные особенности фибробластов теновой капсулы. При прогрессирующей миопии регистрируются гипертрофия клетки, гиперплазия ядрышек фибробласта, эндоплазматического ретикулаума, митохондрий и лизосом; при гиперметропии наблюдаются атрофические изменения органоидов (табл. 2).

Морфологические особенности ультраструктуры фибробласта при аномалиях рефракции представлены на рис. 1–6.

На внеклеточном уровне регистрируются снижение плотности коллагеновых фибрилл с увеличением осевой длины глаза и усилением рефракции (табл. 3), а также фибриллярное разволокнение и фрагментация коллагенового волокна.

Таблица 1. Клеточный состав теновой капсулы (10^4 мкм²) при аномалиях рефракции

Виды клинической рефракции	Количество фибробластов, 10^4 мкм ²	Количество тучных клеток, 10^4 мкм ²	Количество жировых клеток, 10^4 мкм ²
Гиперметропия	1,10±0,13 [0,84; 1,36]	0,045±0,25 [-0,01; 0,10]	0,21±0,07 [0,62; 0,35]
Прогрессирующая миопия	1,56±0,12* [1,30; 1,81]	0,08±0,02* [0,05; 0,11]	0,01±0,001* [-0,003; 0,03]
Прогрессирующая миопия высокой степени	1,64±0,16** [1,30; 1,98]	0,09±0,02** [0,05; 1,13]	0,03±0,03** [-0,003; 0,001]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — различия между гиперметропией и прогрессирующей миопией, ** — различия между гиперметропией и прогрессирующей миопией высокой степени ($p < 0,05$).

Таблица 2. Морфометрия ультраструктур фибробластов теновой капсулы при аметропиях

Виды рефракции	Площадь ядра фибробласта, мкм ²	Протяженность кариелеммы фибробласта, мкм	Кол-во ядрышек фибробласта на 1 мкм ² ядра	Кол-во митохондрий фибробласта на 1 мкм ²	Кол-во лизосом фибробласта на 1 мкм ²
Гиперметропия	0,93±0,73 [0,78; 1,08]	5,40±0,27 [4,84; 5,97]	0,12±0,006 [0,1; 0,13]	0,79±0,11 [0,55; 1,03]	0,17±0,03 [0,11; 0,23]
Прогрессирующая миопия	1,60±0,82* [1,43; 1,77]	6,99±0,199* [6,57; 7,40]	0,17±0,015* [0,14; 0,20]	2,05±0,14* [1,76; 2,33]	0,64±0,08* [0,47; 0,80]
Прогрессирующая миопия высокой степени	1,73±0,081** [1,56; 1,91]	7,24±0,23** [6,73; 7,74]	0,18±0,02** [0,14; 0,23]	2,38±0,09** [2,17; 2,59]	0,82±0,08** [0,64; 0,99]
Коэффициент корреляции r_s , значимость p	0,682 0,0001	0,622 0,0001	0,402 0,006	0,794 0,0001	0,796 0,0001

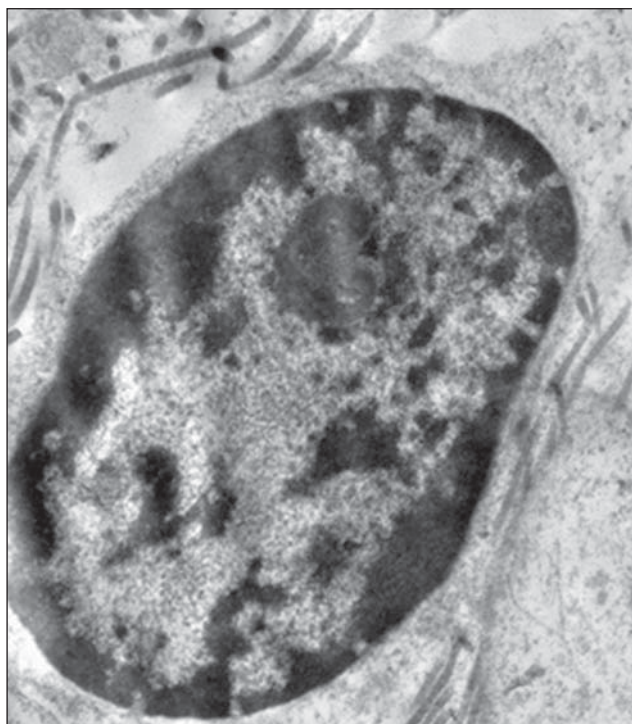


Рис. 1. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 400$: гипертрофия фибробласта с гипертрофированным ядром, содержащим эухроматин, при прогрессирующей миопии

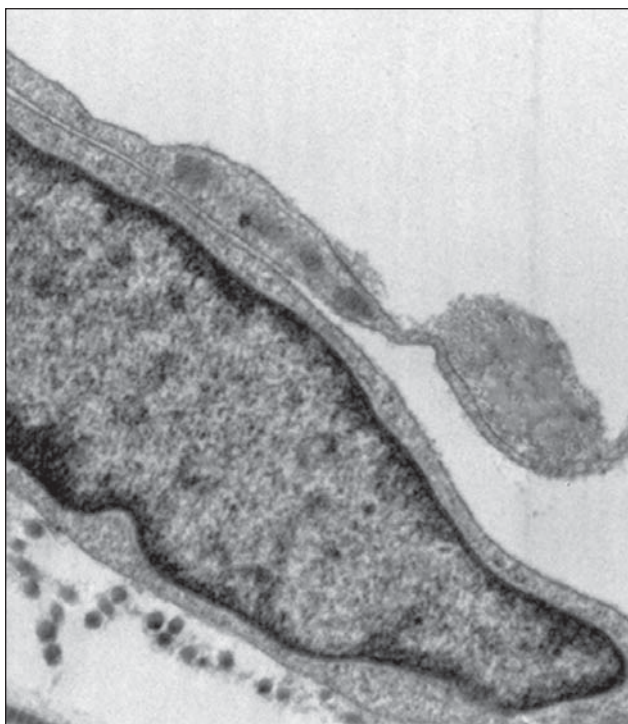


Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 4000$: единичные инвагинации кариолеммы фибробластов при гиперметропии

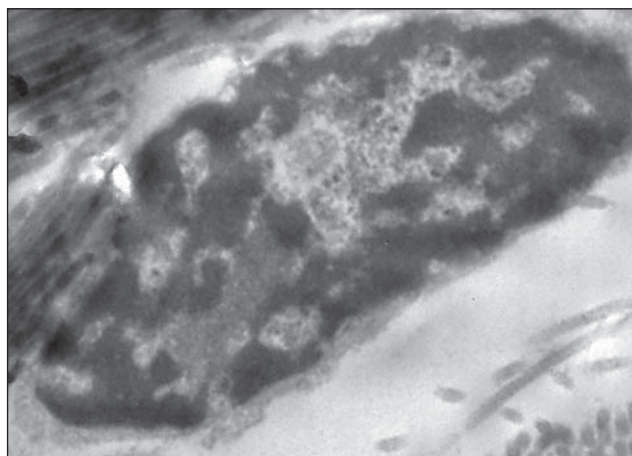


Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 400$: фибробласт с веретеновидным атрофичным ядром, содержащим гетерохроматин, при гиперметропии

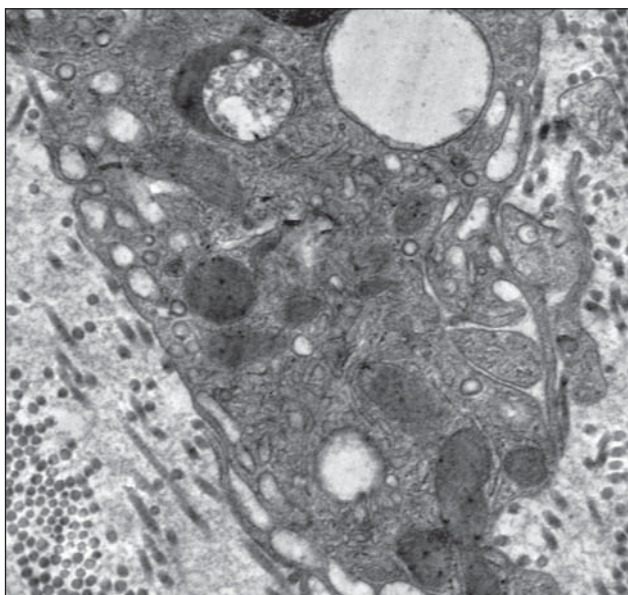


Рис. 5. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 8000$: гипертрофированные и гиперплазированные митохондрии, многочисленные лизосомы фибробласта при прогрессирующей миопии

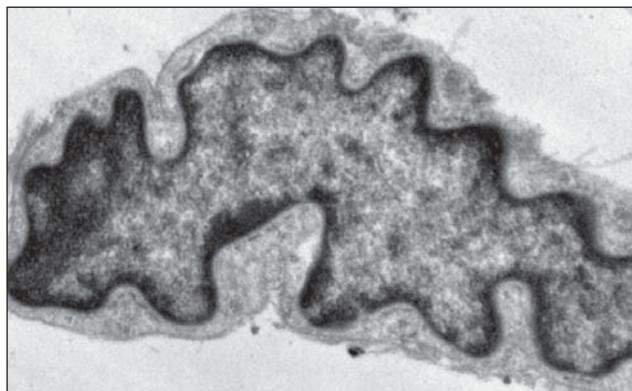


Рис. 3. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 4000$: многочисленные инвагинации кариолеммы фибробласта при прогрессирующей миопии

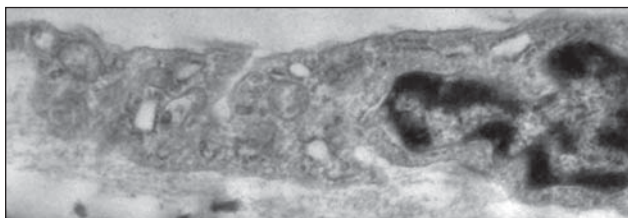


Рис. 6. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 4000$: единичные митохондрии и лизосомы фибробластов при гиперметропии

Таблица 3. Плотность коллагеновых волокон при аномалиях рефракции

Виды рефракции	Гиперметропия	Прогрессирующая миопия	Прогрессирующая миопия высокой степени
Плотность коллагеновых волокон, %	47,84±4,54 [38,50; 57,18]	28,72± 4,18* [20,02; 37,43]	28,57± 3,85** [20,24; 36,90]

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение**Резюме основного результата исследования**

В ходе исследования нами обнаружено снижение уровня адипоцитов и увеличение количества тучных клеток и фибробластов при прогрессирующей миопии; увеличение количества жировых клеток при снижении тучных клеток и фибробластов при гиперметропии.

Обсуждение основного результата исследования

Подобный характер взаимодействия клеточных компонентов теноновой капсулы при аномалиях рефракции обусловлен несколькими причинами. Снижение уровня жировых клеток при прогрессирующей миопии, по данным литературы, связано с возможностью адипоцитов быть потенциальным источником фибробластоподобных клеток [4].

В основе увеличения количества фибробластов в теноновой капсуле с усилением рефракции лежат три механизма. Источником фибробластов могут быть жировые клетки [4]. Согласно теориям происхождения фибробластов, перициты — клетки, окружающие кровеносные капилляры и входящие в состав их стенки, могут дифференцироваться в клетки фибробластического ряда [5]. Тучные клетки могут оказывать стимулирующее и пролиферативное влияние на фибробласты [6].

Увеличение мастоцитов при прогрессирующей миопии сопряжено со стимулирующим, миграционным и дифференцирующим влиянием фибробластов теноновой капсулы [7].

Таким образом, мы видим определенную реализацию пятого принципа поддержания гомеостаза — принципа дублирования, который выражается в том, что одна клетка выполняет не одну, а несколько функций [8]. При прогрессирующей миопии в фибробластах визуализируется крупное, увеличенное в размере ядро, площадь которого составляет $1,60 \pm 0,82$ мкм², что указывает на интенсивные синтетические процессы. Регистрируются многочисленные инвагинации кариолеммы фибробластов; протяженность кариолеммы с усилением рефракции увеличивается, что подтверждает значимая средняя корреляционная связь $r_s = 0,622$ при $p = 0,0001$: это свидетельствует об усилении транспорта из цитоплазмы в ядро ферментов, рибосомальных белков нуклеотидов, регулирующих синтез РНК.

С усилением рефракции регистрируется увеличение количества ядрышек в ядре фибробласта ($r_s = 0,402$ при $p = 0,006$), что свидетельствует об усилении активности районов ядрышковых организаторов и рибосомального синтеза в клетке [9, 10].

Напряженность процесса транскрипции и функциональной активности генетического аппарата обусловлена эухроматизацией ядра фибробласта при прогрессирующей миопии [5].

В цитоплазме фибробласта регистрируется гиперплазия органоидного аппарата — эндоплазматического ре-

тикулума, митохондрий, лизосом. Гиперплазия эндоплазматического ретикулума предопределяет интенсивные процессы белкового синтеза. Гиперплазия и гипертрофия митохондрий наиболее выражены с усилением рефракции и при прогрессирующей миопии высокой степени имеют максимальные значения — $2,38 \pm 0,09$ на 1 мкм² клетки. Коэффициент корреляции Спирмена демонстрирует значимую достоверную сильную связь между количеством митохондрий ($r_s = 0,794$ при $p = 0,0001$) и рефракцией. Данные изменения указывают на высокие потребности в макроэргических соединениях (аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат) и, как следствие, активации процессов окислительно-восстановительного фосфорилирования.

В условиях повышенной синтетической активности клетки регистрируется гиперплазия лизосом, которая нарастает с усилением рефракции, что подтверждает значимая достоверная корреляционная связь ($r_s = 0,796$ при $p = 0,0001$). Данные показатели являются маркером усиления процессов внутриклеточного гидролиза.

Таким образом, гиперплазия является структурной основой процессов адаптации и служит критерием высокой функциональной активности клетки.

С усилением рефракции снижается плотность коллагеновых фибрилл, наблюдаются фрагментация и фибриллярное разволокнение. Данные, полученные нами в ходе исследовательской работы, согласуются с результатами исследований других авторов. С ростом глазного яблока выявлено достоверное снижение диаметра коллагенового волокна по сравнению с контролем — 67 против 72 нм [11], нарушается архитектура коллагенового волокна; возникают дезорганизация, беспорядочный ход волокон [12], отек и фрагментация [13], диссоциация и глыбчатый распад волокон [14]. Альтерация коллагеновых волокон вызвана механическим растяжением тканей заднего полюса глазного яблока в связи с его ростом при прогрессирующей миопии, но не обусловлена дистрофическим характером тканевых реакций. Это подтверждается отсутствием признаков, типичных для мукоидного набухания, таких как изменение тинкториальных свойств соединительной ткани, накопление гликозаминогликанов, базофилия основного вещества, метахромазия при окрашивании толуидиновым синим на тетраборате натрия, ШИК-позитивная реакция.

Ограничения исследования

Основным фактором, способным повлиять на выводы, является малый объем выборки. Учитывая данный фактор, при проведении статистического анализа показатели средней использовались с учетом ошибки выборки, что позволило экстраполировать характеристики выборки на генеральную совокупность.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить следующие особенности тканевых реакций в теноновой капсуле при прогрессирующей миопии: гиперплазию фибробластов и их ультраструктур, тучных клеток; снижение уровня адипоцитов и плотности коллагеновых фибрилл.

Гиперплазия является морфологическим маркером адаптации с точки зрения общепатологических процессов. С усилением рефракции и ростом глазного яблока адаптивная перестройка теноновой капсулы происходит на клеточном и субклеточном уровнях и в экстрацеллюлярном матриксе и отражает активные процессы ремоделирования, а не пассивное растяжение оболочек глазного яблока.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Исследование проводилось в рамках диссертационной работы С.А. Гордеевой на тему «Клинико-морфологическая характеристика аномалий рефракции у детей».

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования — Е.Л. Куренков; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста — С.А. Гордеева; редактирование — Е.Л. Куренков, В.С. Рыкун. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- who.int [интернет]. ВОЗ. Информационный бюллетень. Нарушения зрения и слепота [доступ от 12.01.2019]. who.int [Интернет]. WHO. Fact sheets. Blindness and vision impairment [updated 2018 Oct 11; cited 2019 Jan 12]. (In Russ.) Доступ по ссылке <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
- Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации // *Вестник офтальмологии*. — 2014. — Т.130. — №6 — С. 8–12. [Neroev VV. Eye care management in Russian Federation. *Annals of ophthalmology*. 2014;130(6):8–12. (In Russ).]
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т.69. — №3–4 — С. 44–49. [Iomdina EN, Tarutta EP. Modern trends of basic research in pathogenesis of progressive myopia. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(3–4):44–49. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i3-4.994.
- Fernyhough ME, Hausman GJ, Guan LL, et al. Mature adipocytes may be a source of stem cells for tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;368(3):455–457. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.113.
- Серов В.В., Шехтер А.Б. *Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология)*. — М.: Медицина; 1981. — 312 с. [Serov VV, Shekhter AB. *Soedinitel'naya tkan' (funktsional'naya morfologiya i obshchaya patologiya)*. Moscow: Meditsina; 1981. 312 p. (In Russ).]
- Rubinichik E, Levi-Schaffer F. Mast cells and fibroblasts: two interacting cells. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(3):139–142. doi: 10.1007/bf02592443.
- Dvorak AM, Mitsui H, Ishizaka T. Stimulation of partial development of human mast cells by supernatant fluid from mouse fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(7):649–659. doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb00969.x.
- Саркисов Д.С. Структурные основы надежности биологических систем // *Архив патологии*. — 1994. — Т.56. — №5 — С. 4–8. [Sarkisov DS. Strukturnye osnovy nadezhnosti biologicheskikh sistem. *Arkh Pat*. 1994;56(5):4–8. (In Russ).]
- Куренков Е.Л. Морфологическая характеристика полиповидных образований желудка и фонового хронического гастрита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2000. — Т.10. — №2 — С. 18–25. [Kurenkov EL. Morfologicheskaya kharakteristika polipovidnykh obrazovaniy zheludka i fonovogo khronicheskogo gastrita. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2000;10(2):18–25. (In Russ).]
- Куренков Е.Л., Коваленко В.Л. Активность ядрышковых организаторов слизи продуцирующего эпителия в морфогенезе приобретенных эпителиальных полипов желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2004. — Т.14. — №5 — С. 30–34. [Kurenkov EL, Kovalenko VL. Aktivnost' yadryshkovkh organizatorov sliz' productsiruyushchego epiteliya v morfogeneze priobretennykh epiteliyal'nykh polipov zheludka. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2004;14(5):30–34. (In Russ).]
- McBrien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2179–2187.
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Игнатьева Т.Ю., и др. *Структурно-морфологические особенности коллагена теноновой капсулы глаза при гиперметропии и миопии*: сб. науч. тр. Т.1. — М.; 2009. — С. 370–374. [Iomdina EN, Tarutta EP, Ignat'eva TYu, et al. *Strukturno-morfologicheskie osobennosti kollagena tenonovoi kapsuly glaza pri gipermetropii i miopii*. In: *Collection of research papers*. Vol. 1. Moscow; 2009. pp. 370–374. (In Russ).]
- Ульянова Н.А., Думброва Н.Е., Молчанюк Н.И. Морфологические изменения склеры при моделировании миопии // *Морфология*. — 2014. — Т.8. — №2 — С. 72–76. [Ulyanova NA, Dumbrova NE, Molchanyuk NI. Morphological changes of sclera in rats with experimental myopia. *Morfologiya*. 2014;8(2):72–76. (In Russ).]
- Николаева Т.Э. *Гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические исследования склеры при миопии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1974. — 19 с. [Nikolaeva TE. *Gistologicheskie, gistokhimicheskie i elektronno-mikroskopicheskie issledovaniya sklery pri miopii*. [dissertation abstract] Moscow; 1974. 19 p. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Куренков Евгений Леонидович**, д.м.н., профессор [Evgeny L. Kurenkov, MD, PhD, Professor], Адрес: 454076, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 232-74-82, e-mail: KurenkovEL@mail.ru, SPIN-код: 2405-1197, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-1143>

Рыкун Вадим Сергеевич, д.м.н., профессор [Vadim S. Rykun, MD, PhD, Professor], e-mail: VSRykun@mail.ru, SPIN-код: 1219-0869, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-0481>

Гордеева Светлана Александровна [Svetlana A. Gordeeva, MD], e-mail: mohnacheva87@mail.ru, SPIN-код: 6312-7711, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5309-8318>

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

История открытия околощитовидных желез, и их роль в организме

В настоящее время околощитовидные железы признаны жизненно важным органом у человека. Вместе с тем путь к этому осознанию был долгим, а установление связи между патологическими состояниями околощитовидных желез и их осложнениями проходило через множество ошибок и заблуждений. Понимание регуляции кальций-фосфорного обмена в организме и признание главной в нем роли паратиреоидного гормона (ПТГ) происходило медленно — на протяжении всего XIX и начала XX века. Несмотря на все большее количество наблюдений, подтверждавших развитие осложнений в результате гиперфункции околощитовидных желез или развития тетаний вследствие их удаления, основное звено этой взаимосвязи оставалось неустановленным на протяжении долгого времени. Ввиду уникальных анатомических особенностей околощитовидные железы были последними из обнаруженных эндокринных желез, что и явилось основной помехой в стремительном изучении их функциональных характеристик. Сегодня их структура и функции подробно описаны, проявления различных патологических состояний хорошо изучены, а возможности современной медицины позволяют проводить своевременную диагностику и лечение заболеваний. В обзоре представлена история открытия околощитовидных желез, освещены основные этапы изучения их роли в кальций-фосфорном обмене в частности и в организме в целом; также обсуждаются перспективы дальнейшего развития в этом направлении, проанализированы работы, посвященные эволюции в представлениях об их анатомических, физиологических и патологических особенностях.

Ключевые слова: история медицины, околощитовидные железы, паратгормон, первичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз.

(Для цитирования: Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез, и их роль в организме. *Вестник РАМН.* 2019;74(1):35–43. doi: 10.15690/vramn1072)

35

Введение

В XIX в. наблюдался расцвет эндокринологии как клинической науки. Фундаментальные открытия в медицине, новые подходы к диагностике и лечению повышали интерес к изучению и этого молодого направления. В 1805 г. Жорж Кювье (Georges Cuvier, 1769–1832) описал мозговую и корковую структуры надпочечника [1]. Несколько позже, в 1822 г., Жан Луи Марк Алибер (Jean Louis Marc Alibert, 1768–1837) описал акромегалию [2], в 1838 г. Мартин Генрих Ратке (Martin Heinrich Rathke, 1793–1860) охарактеризовал структуру, как теперь называют, кисты кармана Ратке [3], а в 1860 г. Губерт фон Лущка (Hubert von Luschka,

1820–1875) — порталную систему гипофиза. В то же время большое внимание уделялось репродуктивной эндокринологии. Идея искусственного оплодотворения человека впервые была предложена Джоном Хантером (John Hunter, 1728–1793) в 1790 г. [4]. В 1824 г. Жан Луи Прево (Prevost, 1790–1850) и Жан Батист Дюма (Dumas, 1800–1884) описали процесс овуляции, а в 1826 г. Карл Эрнст фон Бэр (Karl Ernst von Baer, 1792–1876) открыл яйцеклетку млекопитающих.

В такой быстро развивающийся, захватывающий период научных открытий околощитовидным железам (ОЩЖ) уделялось незаслуженно мало внимания. Само их название и отсутствие к ним должного интереса обусловлено исходной убежденностью, что они являются придат-

N.G. Mokrysheva, J.A. Krupinova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The History of the Discovery of Parathyroid Glands, and Their Role in the Body

Currently, the parathyroid glands (PG) are admitted as vital organs in humans. At the same time, the way to this acknowledgment was long and difficult, and the establishment of a link between the pathological conditions of the PG and their complications passed through many mistakes and errors. Understanding the regulation of calcium-phosphorus metabolism in the body and recognition of the main role of parathyroid hormone (PTH) in it was slow, throughout the XIX – early XX centuries. Despite the increasing number of observations confirming the development of complications because of hyperfunction of the PG or development of tetany due to their removal, the main link of this relationship remained unidentified for a long time. In view of the unique anatomical features of the PG, they were the last of the endocrine glands found, which the main obstacle was in the rapid study of their functional characteristics. Today, the structure and functions of the PG are described in detail, the manifestations of their various pathological conditions are well studied, and the capabilities of modern medicine allow timely diagnosis and treatment of diseases. The review describes the history of the discovery of the PG, highlights the main stages in the study of their role in calcium-phosphorus metabolism in particular and in the body as a whole, and discusses the prospects for further development in this direction. We analyzed the work devoted to the evolution in the notions of anatomical, physiological, pathological features of the PG.

Key words: history of medicine; parathyroid glands; parathyroid hormone; primary hyperparathyroidism; hypoparathyroidism.

(For citation: Mokrysheva NG, Krupinova JA. The History of the Discovery of Parathyroid Glands, and Their Role in the Body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(1):35–43. doi: 10.15690/vramn1072)

ками щитовидной железы и в целом не имеют большого значения для организма.

Считается, что ОЩЖ — самый последний из открытых жизненно важных эндокринных органов у человека, несмотря на то, что клинические проявления их патологических состояний были описаны задолго до осознания причинно-следственной связи симптомов с их деятельностью. Так, в костях древних египтян и североамериканских индейцев, датируемых XI и VII веками до нашей эры, которые были обнаружены при археологических раскопках, уже находили изменения, характерные для такого широко известного в настоящее время заболевания, как фиброзно-кистозный остеит, или болезнь Реклингаузена [5, 6]. Другие патологические изменения костей, которые также можно трактовать в рамках осложнений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), встречаются с 1705 г., а с XIX в. клинические наблюдения становятся все более частыми [7].

Вместе с тем, несмотря на накопленный клинический опыт, роль ОЩЖ в организме была неясна вплоть до конца XIX в. Оглядываясь на теории ученых того времени, исследовавших ОЩЖ, можно с уверенностью сказать, что многие из них значительно замедляли открытие физиологии кальциевого обмена.

Общие сведения

Околощитовидные железы (от лат. *glandulae parathyroideae*) — железы внутренней секреции, которые являются важнейшими гуморальными регуляторами обмена кальция и фосфора в организме. В большинстве случаев у человека имеется 2 пары желез — верхняя и нижняя. В 13% случаев в популяции встречается более четырех ОЩЖ (описаны случаи, когда их число достигало 12), которые могут быть не только рудиментарными остатками нормально заложенных желез, но и истинными добавочными железами, расположенными отдельно от основных [8]. В норме они находятся на задней поверхности щитовидной железы: верхние — на уровне средней трети, нижние — на уровне нижней трети или у ее нижнего полюса, и отличаются цветом и консистенцией. Размеры неизменной ОЩЖ — от 3 до 6 мм в длину, от 2 до 4 мм в ширину, от 0,5 до 2 мм в толщину.

Паренхима ОЩЖ представлена железистой эпителиальной тканью, которая развивается между пятой и двенадцатой неделями гестации из клеточного материала выстилки глоточных карманов (верхние железы — из IV кармана, нижние — из III глоточного кармана), поэтому в литературе можно встретить обозначение ОЩЖ как IV и III. Тимус и нижние ОЩЖ имеют общее происхождение и вначале мигрируют совместно по направлению к грудной клетке, затем нижние отделяются и занимают свое нормальное положение (рис. 1). При нарушении эмбриогенеза отделение происходит несвоевременно, что приводит к эктопическому расположению ОЩЖ.

ОЩЖ синтезируют и секретируют в кровь паратиреоидный гормон (ПТГ), регулирующий кальций-фосфорный обмен в организме. Кальций является одним из важнейших элементов в жизнедеятельности человеческого организма. Его внеклеточная и внутриклеточная концентрация жестко регулируется и поддерживается в очень узком диапазоне для обеспечения функциональной активности многих систем организма. Гомеостаз кальция представляет собой сложно согласованную работу ОЩЖ, кишечника, почек и костной ткани. В 1963 г. Р. Грипп

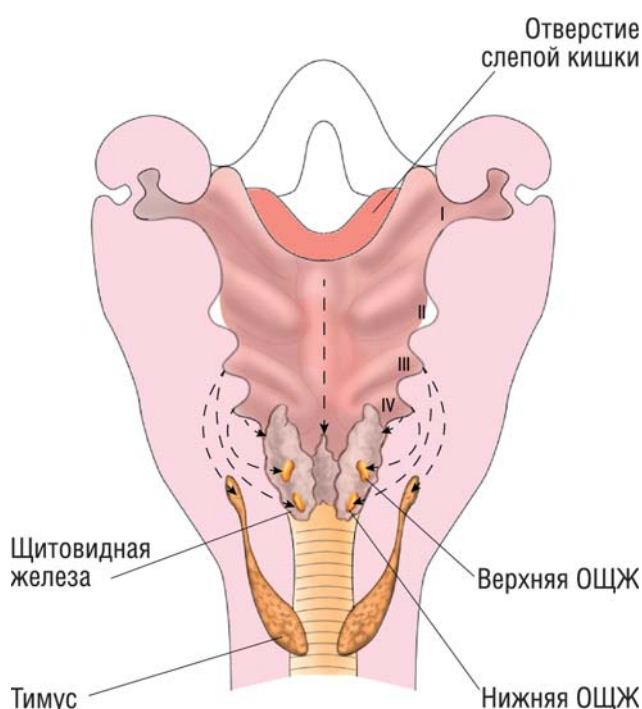


Рис. 1. Эмбриогенез околощитовидных желез. Схематичный вид сзади: отверстие слепой кишки и щитовидно-язычный проток

Примечание. ОЩЖ — околощитовидная железа. Пунктирные стрелки указывают миграцию околощитовидных желез вдоль передней стенки глотки. I–IV — глоточные карманы. ОЩЖ возникают в глоточных карманах и мигрируют в соответствующие места, как изображено пунктирными стрелками: миграция нижних ОЩЖ и тимуса из глоточного кармана III, миграция верхних ОЩЖ из глоточного кармана IV.

(R. Greer) во время проведения сравнительного анализа эндокринных желез выдвинул теорию о том, что ОЩЖ возникли 100 млн лет назад в результате эволюционного развития амфибий. Вследствие их миграции из богатой кальцием морской среды в среду, обедненную этим микроэлементом, возникла необходимость в механизмах гомеостаза кальция, что и привело к развитию ОЩЖ [9].

История открытия

История открытия ОЩЖ началась с работы аристократа Ричарда Оуэна (Richard Owen, 1804–1892) — одного из выдающихся ученых Англии того времени. В возрасте 23 лет, занимая должность куратора Музея естествознания Королевского колледжа хирургов Англии (Royal College of Surgeons), Оуэн принял предложение от Лондонского зоопарка исследовать тело умершего в ноябре 1849 г. индийского носорога. Так, после секционных исследований тела, продолжавшихся всю зиму 1849/1850 г., Ричард Оуэн обнаружил железу весом 8 г и описал ее как «небольшое компактное желтое железистое тело в шее носорога, прилегающее к щитовидной железе». Гистологическое исследования нового органа тогда не проводилось. Оуэн презентовал свою находку на собрании Зоологического общества в Лондоне 12 февраля 1852 г., а опубликовал работу лишь в 1862 г. в «Философских трудах Королевского общества» («Philosophical Transactions of the Royal Society» — научный журнал, издаваемый

Лондонским королевским обществом) [10]. Впервые обнаруженная ОЩЖ до сих пор хранится в коллекции Королевского колледжа хирургов в Лондоне (рис. 2), так же как и картина носорога, в чьем теле она была обнаружена [11]. Неслучайно знаком ассоциации эндокринных хирургов Франции сейчас является символический носорог, который держит скальпель и аденому ОЩЖ [12].

Помимо этого, эмбриолог Роберт Ремак (Robert Remak, 1815–1865) в 1855 и известный немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow, 1821–1902) в 1863 г., вероятнее всего, также обнаружили ОЩЖ во время исследования шейного отдела человека. Оба ученых отмечали различия между выявленными образованиями, тканью щитовидной железы, тимусом и лимфатическими узлами. Несмотря на проделанную работу, как сами ученые, так и все научное сообщество того времени не придавали большого значения этому открытию.

В 1852 г., в год презентации желез Оуэном, в Швеции (в Стокгольме) родился Ивар Виктор Сандстрем (Ivar Viktor Sandstrom, 1852–1889), который внес большой вклад в историю изучения этого органа. В 1877 г., будучи



Рис. 2. Фотография оригинального препарата индийского носорога, изготовленного сэром Ричардом Оуэном в 1849 г. [11]

Примечание. Т — щитовидная железа. Стрелкой обозначена околощитовидная железа.

в то время студентом-медиком и научным ассистентом профессора факультета анатомии Уппсальского университета Эдварда Класена, а также исполняющим обязанности прозектора, он обнаружил «эпителиальные тельца овальной формы, тесно прилегающие к задней поверхности долей щитовидной железы» у собак. В дальнейшем Сандстрем идентифицировал их у кошек, кроликов, быков и лошадей, а также в результате 50 человеческих аутопсий [13]. Он детально описал размер желез, их расположение и кровоснабжение, гистологические характеристики, а также дал название этим образованиям — «околощитовидные железы» (*glandulae parathyroideae*). Сандстрем, как и некоторые его современники, представлял ОЩЖ лишь участками малодифференцированной паренхимы щитовидной железы, еще не претерпевшей соответствующих изменений в процессе онтогенеза. На момент открытия он не имел представления об их патофизиологии.

В надежде получить международное признание, Сандстрем перевел свою оригинальную работу для публикации в одном из наиболее известных и престижных немецких журналов того времени — «*Rudolf Virchow's Journal*» [14]. Отказ Вирхова опубликовать статью из-за большого объема (30 страниц) стал для автора большим разочарованием. При этом многие считают истинную причину отказа иной.

В 1880 г. его работа все же была опубликована, но в менее престижном шведском журнале «*Uppsala Läkaresällningens Förhandlingar*», и в течение нескольких лет оставалась без внимания. В статье Сандстрем пишет: «Почти три года назад я обнаружил на щитовидной железе собаки небольшой орган, едва больше, чем семя конопли. Он был заключен в ту же соединительную ткань, что и щитовидная железа, но отличался от нее более светлым цветом. Гистологическое исследование показало, что этот орган полностью отличается от ткани щитовидной железы» [15]. Несмотря на отсутствие большого интереса научной общественности к его открытию, в 1880 г. Сандстрем был приглашен в Стокгольм на встречу Скандинавского общества естественных наук. В ходе выступления он описал размер, форму, цвет, кровоснабжение и гистологическую картину нормальной околощитовидной железы, однако был разочарован реакцией на свое открытие, назвав встречу «большим скандинавским обманом». Со временем Сандстрем становился все более подавленным и, страдая от частых приступов депрессии и других психиатрических проблем, 2 июня 1889 г. в возрасте 37 лет покончил с собой. Сейчас по праву считается, что именно он открыл последний из известных человеческих органов, дав железе первое подробное описание, равно как и термин «околощитовидные железы».

Взаимосвязь околощитовидных желез и тетании

Хотя анатомия ОЩЖ была уже достаточно хорошо описана, их физиология оставалась неясной еще длительное время. При этом описания клинических проявлений гипопаратиреоза встречались уже нередко. Так, тетания у детей описана Джоном Кларком (John Clarke) в 1815 г. [16], спазм голосовой щели — Джорджем Келли (George Kellie) в 1816 г.; термин «тетания» ввел Люсьен Корвисард (Lucien Corvisart, 1824–1882) в 1852 г. [17], симптом Труссо (Арман Труссо; Armand Troussseau, 1801–1865) описан в 1861 г. [18], а симптом Хвостека (Франтишек Хвостек; Frantisek Chvostek, 1835–1884) — в 1876 г. [19]. Проявление

ния так называемого симптома столбняка, наблюдавшегося у пациента после тиреоидэктомии, выполненной Теодором Билрором (Theodor Billroth, 1829–1894), впервые описал Антон Вольфер (Anton Wolfer, 1850–1917) в 1880 г. Возникновение судорог он объяснял следствием «мозговой гиперемии», развившейся у больных после удаления щитовидной железы [20]. Это предположение послужило толчком к рождению теории детоксикации, которая подразумевала, что причиной судорог становится избыточное содержание токсинов, не выводимых из кровотока, в случае удаления щитовидной железы [21].

Первым, кто доказал связь развития судорог с отсутствием ОЩЖ, стал Евгений Глей (Eugene Gley, 1857–1930) — профессор физиологии Парижского университета. Глей узнал об открытии Сандстрема из учебника анатомии «Die Anatomie des Kaninchens», опубликованного в 1884 г. [22], и, заинтересовавшись ОЩЖ, в 1891 г. начал исследовать их физиологию. При экспериментах на собаках Глей доказал, что приступы тетании развиваются после удаления «щитовидной железы совместно с железами, лежащими около щитовидной (которые обнаружил Сандстрем)» [23], а в дальнейшем установил, что такие же симптомы развиваются и в случае изолированного удаления ОЩЖ. Результаты своих работ Глей опубликовал в 15 статьях (с 1881 по 1897 г.) и стал одним из первых, кто оценил важность желез, рекомендовав хирургам избегать их повреждения во время тиреоидэктомии.

Вскоре после открытия Глея, в 1901 г. в Италии Хулио Вассале (Giulio Vassale, 1862–1913) и Франческо Дженерали (Francesco Generali) сделали еще одно наблюдение, которое в очередной раз продемонстрировало ценность органа. Экспериментально было показано, что при неповрежденной щитовидной железе удаление верхних и нижних ОЩЖ приводит к смерти животных вследствие развития паралитических и судорожных симптомов, при этом ученые так же, как и Глей, не связывали это с недостатком кальция [24]. В начале XX в. стало ясно, что удаление ОЩЖ, равно как и повреждение их кровоснабжения, приводит к развитию тетании. Это открытие позволило признать ОЩЖ жизненно важным органом, однако понимания их роли в гомеостазе кальция еще не было [12]. Вассале и Дженерали, как и многие ученые того времени, поддерживали теорию гуанидиновой интоксикации, согласно которой в отсутствие ОЩЖ токсин не выводится из организма, что приводит к развитию судорожного синдрома [25]. В сериях опубликованных статей того времени несколькими исследователями описано, что трансплантация ОЩЖ препятствовала развитию характерной нейромышечной симптоматики, развивавшейся у животных после паратиреоидэктомии [11, 26].

Дальнейшие работы, направленные на понимание роли кальция в организме, были сделаны в США в 1901 г. профессором биологии Университета Калифорнии Джейкобом Лоэбом (Jacob Loeb, 1859–1924). Он сообщал, что при опытах с изолированной мышцей лягушки, помещенной в солевой раствор, наблюдаются ее ритмичные сокращения, которые прекращались после добавления кальция в раствор. Так был сделан вывод о том, что этот микроэлемент предотвращает постоянные спастические сокращения мышц.

Первым, кто предположил тесную связь между ОЩЖ и кальцием стал в 1906 г. венский патологоанатом Джейкоб Эрдегейм (Jakob Erdheim, 1874–1937). Чуть позже, с 1909 г., с появлением возможности определять уровень кальция в крови патологоанатому Уильяму МакКаллуму (William MacCallum, 1874–1944) и химику Карлу Вогтлин

у (Carl Voegtlin, 1876–1960), работавшим вместе в медицинской школе Джона Хопкинса, окончательно удалось установить связь между ОЩЖ, кальцием и развитием судорог. В серии исследований, опубликованных между 1908 и 1917 гг., они показали, что послеоперационная тетания у собак сопровождалась гипокальциемией, которую возможно купировать путем введения солей кальция, в то время как выведение микроэлемента из крови с помощью диализа стимулирует развитие судорог [27–30]. Несмотря на убедительные клинические данные МакКаллума и Вогглина о значении кальция в развитии тетании, многие исследователи продолжали придерживаться теории о детоксикационной функции ОЩЖ в предупреждении развития судорог вплоть до начала 20-х годов XX в.

Так, в 1912 г. была опубликована статья Уильяма Фредерика Коха (William Frederick Koch, 1885–1967) «On the occurrence of methyl guanidine in the urine of parathyroidectomized animals», в которой причиной тетании у животных вследствие паратиреоидэктомии рассматривалась повышенная концентрация метилгуанидина. В 1914–1915 гг. Д. Патон (D. Paton) обнаружил, что его введение лабораторным животным вызывало симптомы, характерные для тетании, что в очередной раз убеждало в верности гуанидиновой теории. В 1924 г. Эдвард Альберт Шарпей-Шафер (Edward Albert Sharpey-Schafer, 1850–1935) писал: «В настоящее время принято считать, что околотитовидные железы не оказывают какого-либо влияния на кровь». Однако сам он придерживался мнения, что ОЩЖ секретируют биологически активное вещество, которое участвует в белковом метаболизме, в частности в метаболических процессах гуанидина.

Вместе с тем, основываясь на своих предположениях, МакКаллум с коллегами в противовес утверждали, «что околотитовидные железы контролируют кальций таким образом, что их удаление приводит к его резкому выведению из организма и лишает ткани данного элемента. Если предположение верно, возможно сравнить это состояние с панкреатическим диабетом, при котором нарушение метаболизма углеводов является следствием разрушения островков Лангерганса» [27]. Таким образом, МакКаллум был первым, кто предположил, что причиной послеоперационной тетании является низкий уровень кальция в крови, и приблизился к пониманию физиологии и роли ОЩЖ, а также взаимосвязи с кальций-фосфорным обменом.

Опухоли околотитовидных желез и понимание их клинической значимости

Профессор патологии Страсбургского университета Фредерик Даниель фон Реклингхаузен (Friedrich van Recklinghausen, 1833–1910) систематизировал данные о характерном поражении костей и представил их в 1891 г. Он описал клинические случаи пациентов с характерными для ПГПТ поражениями костной ткани [31] и, несмотря на то, что сам ученый заблуждался в причинно-следственной связи костных поражений и ОЩЖ, синдром был именован в его честь [7, 32]. В 1907 г. венский патологоанатом Джейкоб Эрдегейм сообщил, что у пациентов, умирающих от прогрессирующей костной болезни, часто выявляются увеличенные ОЩЖ [33]. Он так же, как и многие эксперты того времени, ошибочно предполагал, что развитие опухолей желез — это компенсаторные изменения в ответ на патологию костной ткани, в качестве лечения которых предлагал дополнительное

введение экстракта ОЩЖ. Несмотря на обоснованное мнение профессора Фридриха Шлягенхофера (Friedrich Schlagenhauser, 1866–1930), предположившего, что первичным звеном костных изменений является опухоль ОЩЖ, его идея удалить опухоль не была поддержана [12]. Шлягенхофер описал двух пациентов с тяжелыми костными поражениями, у которых была обнаружена одна аденома железы, которую он рекомендовал удалить [34].

Обширная работа, посвященная гиперпаратиреозу, была выполнена Фуллером Олбрайтом (Fuller Albright, 1900–1969) в 1930-х годах. Он описал гиперплазию ОЩЖ и дифференциальную разницу между первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом [35–37]. Олбрайт и его команда в 1942 г. также описали псевдогиперпаратиреоз.

Время от времени появлялись пациенты с двумя и более опухолями эндокринных желез. В 1953 г. Л. Андердал (L. Underdahl) из клиники Майо совместно с коллегами первыми описали 8 больных с сочетанием аденомы гипофиза, ОЩЖ и островковых клеток поджелудочной железы [38]. Важной вехой в изучении паратиреоидной патологии явилось открытие профессора Колумбийского университета П. Вермера (P. Wegmer), который в 1954 г. описал пациента с сочетанием опухолей ОЩЖ, гипофиза, поджелудочной железы и коркового слоя надпочечника и обосновал доминантный тип наследования данного симптомокомплекса [39]. С различной частотой и в различных комбинациях в него входили еще около 20 нейроэндокринных опухолей. Вермер назвал этот синдром «множественный эндокринный аденоматоз», но в настоящее время его называют синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. В 1961 г. Сиппл (J.H. Sipple) впервые описал синдром, сочетающий феохромоцитому, медуллярную карциному щитовидной железы и аденому ОЩЖ, который сейчас именуют синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа [40, 41]. Эти открытия способствовали более глубокому пониманию патогенеза наследственных форм гиперпаратиреоза, что повлияло в дальнейшем на тактику хирургического лечения данной группы пациентов.

Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

В 1910 г. Альберт Окснер (Albert Oxner) и Ральф Томпсон (Ralph Thompson) в своем учебнике под названием «Thyroid and parathyroid glands» сообщили о том, что во время операции и дальнейшего гистологического исследования были обнаружены единичные опухоли ОЩЖ. К этому моменту многие исследователи выявляли их у пациентов с кистозно-фиброзной остеодистрофией, однако впервые осознанное и целенаправленное удаление опухоли ОЩЖ с целью лечения болезни Реклингхаузена было произведено только в 1925 г. австрийским хирургом Феликсом Мандлем (Felix Mandl, 1892–1957) из Университетской хирургической клиники Вены [42]. Пациентом стал 34-летний Альберт Джейн (Albert Jahne), работающий троллейбусным проводником в Вене, у которого в течение 5 лет (с 1919 г.) наблюдались прогрессирующая слабость в нижних конечностях, быстрая утомляемость, сильные боли в костях, что мешало ему работать и ограничивало самостоятельное передвижение. У пациента была выявлена гиперкальциемия, а в результате рентгенологического исследования обнаружены кистозные

изменения в тазовых и бедренных костях. Поддерживая предположение Эрдгейма о том, что костные поражения являются первопричиной, Мандл вначале назначил Альберту таблетки ПТГ «parathyroidin tablets», позже описанные Джеймсом Коллипом (James Bertram Collip, 1892–1965) как концентрированный препарат ПТГ [43]. Состояние пациента ухудшилось, и 12 декабря 1924 г. произошел перелом левой бедренной кости. Продолжая придерживаться той же теории, Мандл произвел подсадку четырех нормальных ОЩЖ (от человека) в живот Альберта, однако состояние пациента прогрессивно ухудшалось. После безуспешного лечения была предпринята отчаянная попытка диаметрально противоположного по сути лечения — удаление опухоли ОЩЖ. Знаменательная операция была проведена 30 июля 1925 г.: Мандл удалил нижнюю левую (размером 2,1×1,5×1,2 см) ОЩЖ, а во время операции он идентифицировал также три нормальные железы. По описанию гистологического исследования удаленной ОЩЖ, опухоль, вероятнее всего, соответствовала так называемой «атипичной аденоме с неопределенным злокачественным потенциалом» [44]. В послеоперационном периоде состояние Альберта значительно улучшалось, и в октябре того же года он уже мог самостоятельно передвигаться с помощью дополнительной опоры (трости) [45]. 4 декабря 1925 г. Мандл представил клинический случай Альберта на научной конференции Медицинской ассоциации в Вене. По данным сравнительных рентгенограмм костей, спустя 4 месяца после операции зафиксировано значительное улучшение в виде заживления ранее поврежденных участков костей и увеличения их плотности в целом, и к маю 1926 г. Альберта окончательно перестали беспокоить боли в костях. Он чувствовал себя хорошо в течение последующих шести лет, пока не развился рецидив ПГПТ (рецидив мочекаменной болезни, возобновление выраженных болей в костях). Мандл повторно оперировал пациента, но не обнаружил патологии. Состояние пациента постепенно ухудшалось, и он скончался в феврале 1936 г. Несмотря на неудачный исход, представленный клинический случай положил начало целенаправленному хирургическому лечению ПГПТ путем удаления пораженной ОЩЖ.

Наиболее обширная работа, посвященная гиперпаратиреозу, была представлена Фуллером Олбрайтом, президентом Американской ассоциации эндокринологов, в 1930-х годах. В данном случае необходимо упомянуть капитана Чарльза Мартелли (Charles Martell), который стал известным клиническим примером пациента с ПГПТ, описанным Олбрайтом. Мартелл был офицером военно-морского флота США на войне 1914–1918 гг. К 1919 г. коллеги начали замечать, что его грудь стала похожа на грудь голубя. Мартелл отмечал плохое самочувствие, слабость, появление камней в моче, а после небольшой травмы — перелом надколенника. Спустя несколько месяцев, вернувшись на службу, он сильно повредил второе колено, а впоследствии был диагностирован перелом второго надколенника, что дало Олбрайту основание предположить у капитана системное поражение скелета [11].

В дальнейшем у Мартелла выявили выраженную гиперкальциемию, в связи с чем он был направлен в Генеральский госпиталь в Массачусетсе. Доктора Черчилль (Churchill) и Коуп (Cope) шесть раз потерпели неудачу при поиске опухоли ОЩЖ во время хирургических вмешательств. В седьмой раз им все-таки удалось обнаружить опухоль в средостении, однако капитан Мартелл скончался [46].

Со временем число успешных операций по поводу ПГПТ постоянно увеличивалось. Хирургические вмешательства стали выполняться в США (к 1931 г. проведено 20 операций), Европе, СССР, однако ввиду редкости заболевания в то время, опыт лечения ПГПТ накапливался медленно, и к 1950 г. насчитывалось лишь несколько хирургов, имевших опыт проведения паратиреоидэктомии [12]. Переосмысление масштабов распространенности болезни пришлось на 70-е годы XX столетия, когда в стандартное обследование всех амбулаторных и стационарных пациентов (в США и в Европе) был включен биохимический анализ крови. В результате этого новшества выявлено много новых случаев ПГПТ, и таким образом заболевание вышло из категории редких [7, 47]. На сегодняшний день патология ОЩЖ, а именно ПГПТ, является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний наряду с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы.

Синтез паратиреоидного гормона

Когда механизмы развития послеоперационной тетании вследствие гипопаратиреоза были раскрыты, возникла проблема производства экстракта ОЩЖ и улучшения его стабильности. В 1909 г. Беркли (Berkeley) и Бие (Beebe) первыми продемонстрировали облегчение симптомов гипокальциемии после введения бычьего экстракта ОЩЖ, однако эффект был непродолжительным. Работа над улучшением его качества осуществлялась двумя независимыми исследователями — Адольфом Хэнсоном (Aldolf Hanson, 1888–1959) из Миннесоты (США) и Джеймсом Коллипом из Эдмонта (Канада). Методы, используемые и Хэнсомом, и Коллипом, были схожими: железы обрабатывали разбавленной соляной кислотой, далее полученный концентрат выпаривали и доводили до нейтральной pH. Хэнсон, ведущий частную практику в небольшом городе, опубликовал результаты своей работы в журнале «Military Surgeon» в 1923 г., оставшиеся в то время почти без внимания [48]. В свою очередь Коллип, являясь профессором биохимии и уже широкоизвестным ученым того времени, опубликовал свои результаты двумя годами позднее в журнале «Journal of Biological Chemistry» и получил признание за это открытие, несмотря на более раннюю публикацию Хэнсона [43]. Справедливо ради надо отметить, что публикация Коллипа представляет собой более тщательную, систематизированную работу, ярко демонстрирующую противосудорожный эффект препарата с соответствующими изменениями уровня кальция в сыворотке крови, которая показала наличие корреляции между уровнем кальция и количеством введенного гормона. В своей работе он также отметил вклад Хэнсона в развитие этого направления и в конце статьи написал: «Попытка Хэнсона в изготовлении активного экстракта заслуживает большой похвалы». Хэнсон, который запатентовал свою вытяжку и пытался получать за это прибыль, в конечном счете передал все права Смитсоновскому институту (Патент США «Экстракт околотитовидной железы и процесс его получения» № 1.890.851) [13]. Коллип же продолжил работу над совершенствованием экстракта ОЩЖ в тесном сотрудничестве с фармацевтическими компаниями [49]. Еще одной важной заслугой Хэнсона и Коллипа представляется возможность окончательно отказаться от детоксикационной теории в предупреждении тетании. Безусловно, Коллип — более известен благодаря участию в работе по повышению ка-

чества синтезируемого инсулина, однако его роль в разработке экстракта ПТГ важна в равной степени.

Вместе с тем в методе производства синтетического паратиреоидного гормона существовала проблема: в результате расщепления большого полипептида помимо основного действующего вещества получалось множество биологически активных продуктов, которые по-своему воздействовали на организм. Спустя 35 лет после работы Коллипа, Аурбах (Aurbach), а затем Расмуссен (Rasmussen) и Крейг (Craig) в 1959 г. решили эту проблему. Учитывая нежелательные побочные эффекты получаемых в ходе синтеза веществ, они удалили ненужные полипептиды из раствора. В дальнейшем две независимые группы исследователей определили структуру ПТГ у быка и человека путем техники секвенирования. Основываясь на расшифрованной аминокислотной последовательности, был сделан вывод о том, что первых 34 аминокислот достаточно для выполнения биологического эффекта всего гормона [50–53]. Впоследствии синтезированы сначала бычий, а затем и человеческий фрагменты ПТГ (1–34) [54, 55]. Биологическая активность очищенного природного пептида и синтетической аминоконцевой последовательности были схожими, что было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*.

В 1974 г. под руководством Хью Нилла в г. Бостоне синтезирован активный фрагмент генно-инженерного человеческого ПТГ (1–34). В том же году начались первые клинические исследования синтетической молекулы. Было показано, что прерывистое введение ПТГ стимулирует рост костной ткани, улучшает микроархитектонику и прочность кости, снижает риск переломов. В 2002 г. ПТГ (1–34) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для терапии постменопаузального остеопороза, а также остеопороза у мужчин. Установлено, что фармакокинетика ПТГ (1–34) и короткий период действия препарата требуют для поддержания стабильного профиля кальциемии многократных инъекций в течение суток, а также присоединения препаратов кальция и витамина D [56]. Проводились исследования по применению ПТГ (1–34) у пациентов с гипопаратиреозом при помощи метода постоянной подкожной инфузии препарата с использованием инсулиновых помп. Однако ПТГ (1–34) не был зарегистрирован для лечения хронического гипопаратиреоза, несмотря на полный спектр биологической активности.

В дальнейшем был синтезирован полноразмерный рекомбинантный человеческий ПТГ (1–84), который в 2015 г. зарегистрирован FDA для лечения гипопаратиреоза. ПТГ (1–84) остается единственным препаратом, зарегистрированным по данному показанию. Лечение ПТГ (1–84) на данный момент рассматривается только для больных с наиболее тяжелым течением гипопаратиреоза, с отсутствием компенсации на фоне применения стандартной терапии препаратами кальция и витамина D или с развитием осложнений данного лечения. Остается надеяться, что в будущем патогенетическая терапия недостаточности ПТГ будет более доступна, и врачи во всем мире получат возможность более качественной компенсации состояния больных гипопаратиреозом.

Механизмы, по которым ПТГ регулирует обмен кальция и фосфора в организме, также раскрывались очень медленно. Так, Исидор Гринвальд (Isidore Greenwald, 1887–1976) определил фосфатурическое действие ПТГ в 1911 г. [57], в то время как Н. Барнико (N. Barnicot)

в 1948 г. отметил его резорбтивное влияние на кости [58]. В том же 1948 г. И. Джаханом (I. Jahan) и Р. Питтом (R. Pilts) было описано снижение реабсорбции кальция в почках [59]. Прошло еще 10 лет перед тем, как Р. Талмаге (R. Talmage) и Д. Эллиотт (J. Elliott) обнаружили эффект повышения всасывания кальция в тонком кишечнике [60]. Эффективность назначения витамина D после паратиреоидэктомии была зафиксирована Хэнсоном в 1935 г. [4]. В 1962 г. обнаружен новый гормон — кальцитонин, и первоначально считалось, что он секретируется ОЩЖ, а его физиология стала ясной уже позже [61].

Лабораторная диагностика паратиреоидного гормона

Во время фундаментальных открытий Хэнсона и Коллипа лабораторные тесты для определения уровня ПТГ оставались очень неточными, что препятствовало их широкому применению. Одной из важных вех в истории изучения ОЩЖ является разработка радиоиммунного метода определения ПТГ американскими учеными Соломоном Берсоном (Solomon Berson, 1918–1972) и Розалин Ялов (Rosalyn Yalow, 1921–2011) в 1963 г., что вызвало революцию в осознании масштабов существующей проблемы [62]. Ввиду значимости этого открытия исследователь Розалин получила Нобелевскую премию в 1977 г. «За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов» [63]. Улучшение методик определения кальция и ПТГ в крови открыло новые возможности в понимании метаболических нарушений, связанных с этим важным ионом. Число пациентов с диагнозом ПГПТ, в том числе с бессимптомным течением заболевания, значительно увеличилось. Вместе с тем методы диагностики были еще недостаточно точными, что приводило к путанице в выявлении причин гиперкальциемии у отдельных пациентов [25].

Большие успехи в фундаментальных областях предоставили методы, которые помогли ускорить прогресс в исследовании ПТГ. В начале 1970-х годов прорывы в молекулярной биологии достигли кульминации в разработке технологии рекомбинантной ДНК, которая позволила вывести полипептидную последовательность из нуклеотидной через анализ комплементарной ДНК, то есть обратную копию мРНК для белка. Эта возможность позволила полностью расшифровать последовательность аминокислот в молекуле ПТГ и всех его изоформ, клонировать его ген и ген его рецептора, что послужило толчком к дальнейшему исследованию кальций-фосфорного обмена.

Трансплантация околощитовидных желез и перспективы лечения

Трансплантация ОЩЖ для лечения их недостаточности занимала умы исследователей в течение последних десятилетий, однако до сих пор не достигнуто существенных результатов. Первая трансплантация ткани ОЩЖ была выполнена Шифтом (Schift) и Хорсли (Horsley)

в 1885 г. В 1892 г. ученик Бильбота — Антон фон Айзельсберг (Anton von Eiselsberg, 1860–1939) — пересадил ткань щитовидной и околощитовидных желез в предбрюшинное пространство кошек и продемонстрировал отсутствие развития судорог.

На сегодняшний день существует несколько видов трансплантации ОЩЖ. Ауто трансплантация применяется при пересадке собственных желез пациента во время операции. Аллотрансплантация — пересадка желез донора — ограничена из-за необходимости использования иммуносупрессивной терапии. Пересадка от животных (ксенотрансплантация) в настоящий момент не используется.

Перспективным представляется получение клеток ОЩЖ (паратироцитов) с помощью клеточных технологий. В 2009 г. Е. Бинэм (E. Bingham) проведено исследование, целью которого было получение культуры клеток паратироцитов из эмбриональных стволовых клеток человека. В культуре клеток получены паратироциты, способные продуцировать ПТГ. Вудс Игнатоски (Woods Ignatoski) из Университета Мичигана (США) в 2011 г. опубликовал результаты исследования, посвященного дифференцировке клеток-предшественников паратироцитов из ткани тимуса в клетки, способные синтезировать ПТГ и реагировать на содержание уровня кальция в окружающей среде.

Заключение

Понимание регуляции кальций-фосфорного обмена в организме и осознание главной в нем роли ПТГ происходило медленно, в течение XIX и начала XX в. Достижения в анатомии, физиологии, медицине, хирургии и биохимии внесли свой вклад в развитие эффективных методов диагностики и лечения, которые используются и сегодня. В настоящее время изучение спектра органических нарушений при поражениях ОЩЖ и разработка диагностических и лечебных методик не ограничиваются участием только сообщества эндокринологов, но и привлекают все большее внимание смежных специалистов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей».

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисковой работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Medvei VC. *A history of endocrinology*. Dordrecht: Springer; 1982. doi: 10.1007/978-94-009-7304-6.
2. Alibert JL. [*Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau*. (In French).] Paris: Caille et Ravier; 1822. 317 p.

3. Rathke MH. [*Entwicklungsgeschichte der Natter (Coluber natrix)*. (In German).] Königsberg: Bornträger; 1839. doi: 10.5962/bhl.title.5115.
4. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):320–322. doi: 10.4103/2230-8210.109703.
5. Cook M, Molto E, Anderson C. Possible case of hyperparathyroidism in a Roman period skeleton from the Dakhleh Oasis, Egypt, diagnosed using bone histomorphometry. *Am J Phys Anthropol.* 1988;75(1):23–30. doi: 10.1002/ajpa.1330750104.
6. Denninger HS. Osteitis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian. *Arch Path.* 1931;(11):939–947.
7. Макаров И.В. *Гиперпаратиреоз. Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов.* — Самара: Офор; 2014. — С. 4–7. [Makarov IV. *Giperparatireoz. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachei obshchei praktiki, endokrinologov i khirurgov.* Samara: Ofort; 2014. pp. 4–7. (In Russ).]
8. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N18–23.
9. Greep RO. *Parathyroid hormone*. In: von Euler US, Heller H, editors. *Comparative endocrinology*. Vol. 1. New York: Academic Press; 1963. pp. 325–370.
10. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros. *Trans Zool Soc Lond.* 1862;4(2):31–58.
11. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect. *Ann R Coll Surg Engl.* 1976;58(4):255–265.
12. Черенько С.М. *Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения.* — Киев: Экспресс-полиграф; 2011. — С. 7–13. [Cheren'ko SM. *Pervichnyi giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya.* Kiev: Ekspress-poligraf; 2011. pp. 7–13. (In Russ).]
13. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801–807. doi: 10.1016/0272-6386(95)90447-6.
14. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci.* 2015;120(2):72–77. doi: 10.3109/03009734.2015.1027426.
15. Sandström I. [On a new gland in man and fellow animals. (In Swedish).] *Uppsala Laekarefoeren Foerh.* 1880;(15):441–471.
16. Clarke J. *Commentaries on some of the most important diseases of children*. Part 1. London: Longman & Co; 1815. pp. 86–97.
17. Corvisart FR. [*De la contracture des extrémités ou tétanie*. (In French).] Paris; 1852.
18. Trousseau A. [*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. (In French).] Paris: JB Bailliere et fils; 1861. pp. 112–114.
19. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. *Hormones (Athens)*. 2011;10(1):80–84. doi: 10.14310/horm.2002.1297.
20. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *J Am Coll Surg.* 2000;191(3):284–299. doi: 10.1016/S1072-7515(00)00347-1.
21. Hackett DA, Kauffman GL Jr. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):689–700. doi: 10.1016/j.otc.2004.02.003.
22. Krause W. [*Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht*. (In German).] 2nd ed. Leipzig : W Engelmann; 1884. 408 p.
23. Gley E. [Sur les fonctions du corps thyroïde. (In French).] *Compt Rend de Soc de Biol.* 1891;(43):841–847.
24. Vassale G, Generali F. [Sugli effetti dell'estirpazione delle ghiandole paratiroidiee. (In Italian).] *Riv Patol Nerv Ment.* 1896;(1):95–99.
25. Toneto M. The history of the parathyroid surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(3):214–222. doi: 10.1590/0100-69912016003003.
26. Munson PL. *Parathyroid hormone and calcitonin*. In: McCann SM, editor. *Endocrinology*. Book Series: People and ideas. New York: Springer; 1988. pp. 239–284. doi: 10.1007/978-1-4614-7436-4_10.
27. MacCallum W, Voegtlin C. On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1908;19:91–92.
28. MacCallum W, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med.* 1909;11(1):118–851.
29. MacCallum W, Lambert R, Vogel K. The removal of calcium from the blood by dialysis in the study of tetany. *J Exp Med.* 1914;20(2):149–168.
30. MacCallum W. The physiology and the pathology of the parathyroid glands. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1905;(86):625–633.
31. von Recklinghausen FD. [*Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen*. In: *Festschrift für Rudolf Virchow Reimer*. (In German).] Berlin: 1891. pp. 1–89.
32. Levine MA. Primary hyperparathyroidism: 7000 years of progress. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(12):1084–1092.
33. Erdheim J. [Über die Dentinverkalkung in Nagezahn bei der Epithelkörperchen transplantation. (In German).] *Frankfurt Z Path.* 1911;7:295–342.
34. Schlagenhauser F. [Zwei Fälle von Parathyroidea tumoren. (In German).] *Wien Klin Wschr.* 1915;28:1362.
35. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *J Am Med Assoc.* 1934;102(16):1276–1287. doi: 10.1001/jama.1934.02750160010003.
36. Albright F, Bloomberg E, Castleman B, et al. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one. *Arch Intern Med (Chic)*. 1934;54(3):315–329. doi: 10.1001/archinte.1934.00160150002001.
37. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies. Fuller Albright, A.B., M.D., and Edward C. Reifenshtein, Jr., A.B., M.D., F.A.C.P. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1948. \$8.00 (Book review). *JBJS.* 1949;31(4):881–882.
38. Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13(1):20–47. doi: 10.1210/jcem-13-1-20.
39. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16(3):363–371. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8.
40. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31(1):163–166. doi: 10.1016/0002-9343(61)90234-0.
41. Manning P, Molnar G, Black B, et al. Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally. *New Engl J Med.* 1963;268(2):68–72. doi: 10.1056/nejm196301102680202.
42. Mandl F. [Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchentumors. (In German).] *Wien Klin Wschr.* 1925;38:1343–1344.
43. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the levels of blood calcium. *J Biol Chem.* 1925;63:395–438.
44. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2006;202(1):181–190. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.036.
45. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948;8(8):637–657. doi: 10.1210/jcem-8-8-637.
46. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966;274(21):1174–1182. doi: 10.1056/NEJM196605262742105.

47. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg.* 1982;195(3):245–252.
48. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Mil Surg.* 1923;53:280–284.
49. Li A. J. B. Collip, A. M. Hanson and the isolation of the parathyroid hormone, or endocrines and enterprise. *J Hist Med Allied Sci.* 1992;47(4):405–438. doi: 10.1093/jhmas/47.4.405.
50. Brewer HBJ, Ronan R. Bovine parathyroid hormone: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970;67(4):1862–1869. doi: 10.1073/pnas.67.4.1862.
51. Brewer HBJ, Fairwell T, Ronan R, et al. Human parathyroid hormone: amino-acid sequence of the amino-terminal residues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(12):3585–3588. doi: 10.1073/pnas.69.12.3585.
52. Niall HD, Sauer RT, Jacobs JW, et al. The amino-acid sequence of the amino-terminal 37 residues of human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71(2):384–388. doi: 10.1073/pnas.71.2.384.
53. Keutmann HT, Barling PM, Hendy GN, et al. Isolation of human parathyroid hormone. *Biochemistry.* 1974;13(8):1646–1652. doi: 10.1021/bi00705a014.
54. Potts JT Jr, Keutmann HT, Niall HD, Tregear GW. The chemistry of parathyroid hormone and the calcitonins. *Vitam Horm.* 1971;29:41–93. doi: 10.1016/s0083-6729(08)60047-3.
55. Tregear GW, van Rietschoten J, Greene E, et al. Solid-phase synthesis of the biologically active N-terminal 1 – 34 peptide of human parathyroid hormone. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1974;355(4):415–421. doi: 10.1515/bchm2.1974.355.1.415.
56. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005;187(3):311–325. doi: 10.1677/joe.1.06057.
57. Greenwald I. The effect of parathyroidectomy upon metabolism. *Am J Physiol.* 1911;28(2):103–132. doi: 10.1152/ajplegacy.1911.28.2.103.
58. Barnicot NA. The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J Anat.* 1948;82(Pt 4):233–248.
59. Agus ZS, Gardner LB, Beck LH, Goldberg M. Effect of parathormone on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. *Am J Physiol.* 1973;224(5):1143–1148. doi: 10.1152/ajplegacy.1973.224.5.1143.
60. Talmage RV, Elliott JR. Removal of calcium from bone as influenced by the parathyroids. *Endocrinology.* 1958;62(6):717–722. doi: 10.1210/endo-62-6-717.
61. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, et al. Evidence for calcitonin — a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology.* 1962;70(5):638–649. doi: 10.1210/endo-70-5-638.
62. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1963;49(5):613–617. doi: 10.1073/pnas.49.5.613.
63. nobelprize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1977. Rosalyn Yalow [cited 2019 Jan 10]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/yalow-facts.html.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Крупникова Юлия Александровна**, научный сотрудник [*Julia A. Krupinova*, MD]; **адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; **тел.:** +7 (495) 500-00-63, **e-mail:** j.krupinova@gmail.com, **SPIN-код:** 6279-8247, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [*Natalia G. Mokrysheva* MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nm70@mail.ru, **SPIN-код:** 5624-3875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

А.В. Степанова¹, К.Ю. Кулебякин^{1*}, Т.Н. Кочегура¹, М.В. Шестакова², В.А. Ткачук¹

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Однонуклеотидные полиморфизмы в генетике сахарного диабета 2-го типа: подходы к их идентификации

В развитии сахарного диабета 2-го типа (СД2) важную роль играет комбинация факторов окружающей среды (гиподинамия, избыточное питание и т.д.) и генетических вариантов, обуславливающих предрасположенность к развитию заболевания. Вклад наследуемых признаков в развитие СД2 может достигать 80%, что подтверждается результатами целого ряда опубликованных исследований. В то же время мультифакторность и полигенность природы СД2 затрудняют установление прямых причинно-следственных связей между отдельными генетическими вариантами и конкретными метаболическими изменениями. Этим объясняются большое количество исследований и длительные поиски наиболее удобных и эффективных подходов к оценке роли одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), являющихся основным типом генетических вариаций в геноме человека. Привлечение специалистов из различных областей знаний и появление множества способов для обработки и интерпретации данных обусловили параллельное развитие различных научных подходов. В настоящем обзоре будут освещены основные из них (кроме математических), представлена характеристика этих подходов и дана оценка полученных с их помощью результатов. Особое внимание уделено новым возможностям и разработкам в рамках использования современных методов редактирования генома, в частности системы CRISPR/Cas9, и перспективам этого направления.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы, SNP, сахарный диабет, редактирование генома, CRISPR/Cas9.

(Для цитирования: Степанова А.В., Кулебякин К.Ю., Кочегура Т.Н., Шестакова М.В., Ткачук В.А. Однонуклеотидные полиморфизмы в генетике сахарного диабета 2-го типа: подходы к их идентификации. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):44–53. doi: 10.15690/vramn1037)

Актуальность

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), роль генетических факторов при данном заболевании по-прежнему до конца не выяснена.

Трудности установления прямых причинно-следственных связей между отдельными генетическими вариантами и конкретными метаболическими изменениями при СД2 связаны с полигенным характером заболевания. Существенное влияние на реализацию функций множества вовлеченных генов и тесное взаимодействие между ними оказывают внешние воздействия. К основным ха-

рактеристикам генетики СД2 относятся неустойчивая пенетрантность (от 10 до 40%) и высокая частота аллелей со слабым или средним эффектом предрасположенности к заболеванию (отношение шансов от 1,1 до 1,5) [1].

Наиболее распространенным типом генетической вариации у человека являются одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP), которые возникают вследствие точечных мутаций. SNP представляют собой различия в одной паре нуклеотидов (замена) в последовательности ДНК, встречающиеся более чем у 1% в общей популяции. У человека в среднем такие замены наблюдаются в 1 из каждых 500–1000 нуклеотидов [2, 3], обычно в межгенных областях [4]. Как

A.V. Stepanova¹, K.Y. Kulebyakin¹, T.N. Kochegura¹, M.V. Shestakova², V.A. Tkachuk¹

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Genetic Variants Associated with the Development of Type 2 Diabetes: Approaches to Their Identification

In the development of type 2 diabetes (T2D), an important role is played by a combination of environmental factors (hypodynamia, hypernutrition, etc.) and genetic variants that predispose the development of the disease. The contribution of inherited traits to the development of T2D can reach 80%, which is confirmed by the results of a number of published studies. At the same time, the multifactorial and polygenetic nature of T2D makes it difficult to establish direct cause-effect relations between individual genetic variants and specific metabolic changes. This explains a large number of studies and a long ongoing search for the most convenient and effective strategy for assessing the role of single nucleotide polymorphisms (SNP), the main type of genetic variation in the human genome. Involvement of specialists from various fields and the emergence of many methods for processing and interpreting data have led to the parallel development of scientific approaches. In this review of the main approaches (except mathematical ones) their characteristics will be described and the results obtained with their help will be evaluated, with special focus on new features of modern methods of genome editing, in particular the CRISPR/Cas9 system, and the future prospects in this area.

Key words: single nucleotide polymorphism; diabetes mellitus; gene editing; CRISPR/Cas9.

(For citation: Stepanova AV, Kulebyakin KY, Kochegura TN, Shestakova MV, Tkachuk VA. Genetic Variants Associated with the Development of Type 2 Diabetes: Approaches to Their Identification. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):44–53. doi: 10.15690/vramn1037)

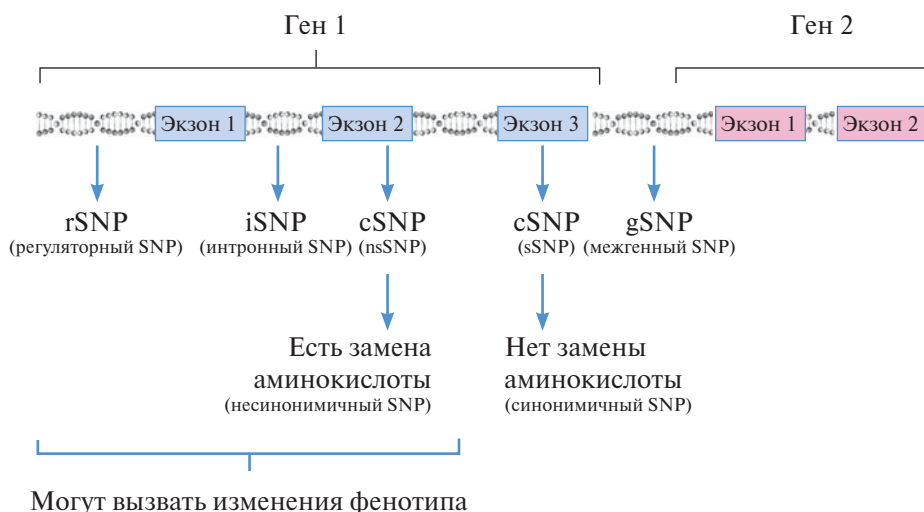


Рис. 1. Классификация SNP

правило, SNP классифицируют по их расположению в геноме (полиморфизмы в кодирующих областях генома, в промоторных участках и пр.) и влиянию на последовательность белка, кодируемого измененным геном (синонимичные и несинонимичные) [5] (рис. 1).

SNP могут влиять на предрасположенность к различным заболеваниям, скорость и тяжесть развития осложнений [6, 7], а также чувствительность к лекарственным препаратам [8, 9], что было показано во многих работах, в том числе изучающих СД2, по данным которых его наследуемость в некоторых семьях достигает 80% [10]. На современном этапе в арсенале исследователей имеются 4 основных подхода-стратегии к изучению роли SNP в патогенезе СД2, а именно:

- изучение редких семейных форм [11–14];
- исследование генов-кандидатов и анализ групп сцепления в популяционных исследованиях типа «случай–контроль» с последующим метаанализом [15–18];
- полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) и различные математические подходы для интерпретации полученных данных [19–21];
- редактирование генома в клеточных и мышинных моделях [22–24].

В настоящем обзоре будет представлена характеристика этих подходов и дана оценка полученных с их помощью результатов. Поиск литературы проводился в англоязычных базах данных PubMed и Science Direct с использованием таких ключевых слов, как «snp», и/или «single nucleotide polymorphism», и/или «gene editing», и/или «Crispr/Cas9», и/или «GWAS», и/или «animal model», и/или «gene candidate» и «diabetes mellitus» и/или «insulin resistance/sensitivity»; выбранным временным периодом публикации были 2010–2018 гг. Особое внимание в данном обзоре уделено новым возможностям и разработкам в рамках использования современных методов редактирования генома, в частности системы CRISPR/Cas9, и перспективам этого направления.

Редкие семейные формы сахарного диабета: начало поиска и установление роли SNP в генетике СД2

Помимо СД2 существуют также другие виды нарушений углеводного обмена со схожими симптомами,

но гораздо более изученными патофизиологическими механизмами [25]. К таким заболеваниям относятся и сахарный диабет 1-го типа, в основе которого лежит аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы, и многие другие более редкие формы, имеющие значительное клиническое сходство с СД2, включая сахарный диабет молодых (maturity onset diabetes of the young, MODY) [13], неонатальный сахарный диабет (neonatal diabetes mellitus, NDM) [12, 13], некоторые мультиорганные синдромы, такие как Донахью, Рабсона–Менденхолла, Вольфрама, митохондриальный СД и др. [14].

Для многих из этих заболеваний были найдены конкретные каузальные мутации внутри одного гена (их относят к группе моногенного сахарного диабета), что позволило разработать эффективные методы их диагностики и лечения [13]. Для них характерно менделевское наследование с большой пенетрантностью причинных аллелей и минимальным вкладом окружающей среды [26].

В процессе исследования заболеваний с нарушением метаболизма глюкозы, с единой и четко определенной молекулярной причиной возможно отследить связь между дефектными генами, биохимической или регуляторной дисфункцией и клиническим фенотипом. Эти формы можно рассматривать как упрощенные и частичные модели СД2, поскольку они не могут воспроизвести всю сложность его патогенеза, но позволяют обнаружить определенные пути и гены, имеющие принципиальное значение и для общей популяции. Так, известным примером моногенного сахарного диабета является дефект генов субъединиц АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые участвуют в процессе экзоцитоза инсулина из клеток островков Лангерганса [27]. АТФ-чувствительный калиевый канал состоит из двух субъединиц — канала Kir6.2, кодируемого геном *KCNJ11*, и регуляторной субъединицы SUR1, кодируемой геном *ABCC8*. В любом из этих генов могут появиться мутации, ведущие к сохранению канала в открытой конформации, что обуславливает диабетический фенотип (чаще всего NDM, реже к MODY). Значение однонуклеотидных полиморфизмов в генах *KCNJ11* и *ABCC8* было достоверно подтверждено и для общей популяции СД2 (табл. 1) [13, 28, 29].

Помимо этого, принципиально важным достижением при изучении моногенных форм, а именно семейств MODY, стало открытие мутаций в ключевых генах панкреатических транскрипционных факторов (*HNF1a*, *HNF1b*, *HNF4a*, *PDX1*, *NeuroD1*) и последовательностях,

Таблица 1. SNP, обнаруженные с помощью метода исследования генов-кандидатов, имеющих клиническое значение

Ген	SNP	Возможный эффект	ОШ*	Моногенный фенотип	Источник
PPARG	Pro12Ala	Влияет на связывание с целевой последовательностью ДНК; аллель (Pro) связана с более высоким ИМТ, ИР и повышенным риском СД	1,16	Семейная парциальная липодистрофия	[30, 31]
KCNJ11	Glu23Lys	Уменьшение секреции инсулина	1,08	NDM, MODY	[32, 33]
IRS-1	rs2943640	ИР	1,09	MODY, NDM	[32, 33]
WFS-1 (вольфрамин)	rs4458523	Участвует в функции β-клеток	1,09	Синдром Вольфрама (несахарный диабет, ювенильный диабет, атрофия зрительного нерва и глухота)	[34, 35]
HNF1A HNF1B HNF4A	rs12427353 rs4430796 rs4812829	Функция β-клеток	1,12 1,13 1,07	MODY	[32, 35]

Примечание. * — показатели отношения шансов (ОШ) по данным последующих GWAS. ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, СД — сахарный диабет.

с которыми они связываются. Это сыграло важную роль в определении каскадов факторов транскрипции, участвующих в нормальной β-клеточной функции и, кроме того, позволило установить значение фермента глюкокиназы в качестве β-клеточного датчика глюкозы при нарушениях углеводного обмена [36].

В отличие от отдельных вариаций в генах секреции инсулина и транскрипционных факторов β-клеток моногенные дефекты, приводящие к инсулинорезистентности — второму фундаментальному компоненту фенотипа СД2, изучены недостаточно. Тем не менее описаны различные мутации гена инсулинового рецептора (*INSR*), которые связаны с синдромами резистентности к инсулину различной степени: например, синдромы Донахью, Рабсона–Менденхолла; резистентность к инсулину типа А. При этом их клиническая картина, как правило, тяжелая и включает не только нарушение метаболизма глюкозы, но и серьезные последствия гиперинсулинемии, которые могут развиваться и у некоторых больных СД2, такие как черный акантоз (*acanthosis nigricans*), гирсутизм и синдром поликистозных яичников [14].

Определенные мутации в гене *AKT2*, кодирующем протеинкиназу В, которая играет центральную роль в пострецепторной передаче инсулинового сигнала, приводят к развитию клинической картины инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии натошак, низкому уровню липопротеидов высокой плотности и высокому — липопротеидов низкой плотности (нарушения, похожие на дислипидемию, сопровождающую СД2). Помимо этого, пациенты имеют стеатоз печени, напоминающий безалкогольную жировую болезнь печени при СД2 [27].

Инсулинорезистентность также часто сопряжена с энергетическим дисбалансом и ожирением и может быть частью метаболического синдрома. Таким образом, ожидаемо, что мутации в генах транскрипционных фак-

торов, регулирующих клеточный метаболизм, ассоциированы с СД2. И действительно, были описаны семьи с мутациями с потерей функции в лигандсвязывающем домене адипоцитарного мастер-регулятора PPARγ (P476L и V290M), в которых развивались СД с выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемия и ранняя артериальная гипертензия [36].

Важно отметить, что после того, как в 1990-х годах был описан первый набор генов, связанных с развитием моногенных форм сахарного диабета, были выдвинуты предположения о возможной роли других генетических вариантов с меньшими эффектами, но в этих же генах и для СД2 [15, 37] (табл. 2). Такие SNP могут влиять на экспрессию или функцию генов, но, поскольку степень их влияния достаточно низкая, они не приводят к развитию болезни, однако являются достаточными для изменения риска возникновения полигенного заболевания. Данная гипотеза была проверена с помощью исследований ассоциации для генов-кандидатов и анализа групп сцепления [11–30, 32, 36–46].

Анализ групп сцепления и анализ ассоциации генов-кандидатов в популяционных исследованиях типа «случай–контроль»

Анализ групп сцепления и анализ ассоциации длительное время были основным подходом к поиску SNP (картированию генов) и установлению их связи с полигенными заболеваниями человека [37]. Они основаны на биологическом феномене сцепленного наследования генов.

Анализ групп сцепления

При анализе групп сцепления (*linkage studies*) генетический локус, связанный с заболеванием, определяется

Таблица 2. SNP, обнаруженные с помощью метода анализа групп сцепления

Ген	Белок	Функция	SNP	Эффекты у носителей аллелей риска	Источник
CAPN10	Цистеиновая протеаза из семейства кальпаинов	Облегчает транслокацию GLUT4, участвует в реорганизации цитоскелета	rs3792267 rs3842570 rs5030952	Снижение чувствительности к инсулину	[38]
TCF7L2	Фактор транскрипции 7, подобный фактору 2	Участник сигнального пути Wnt, активен в β-клетках	rs7903146	Снижение секреции инсулина и чувствительности к глюкагоноподобному пептиду 1 (GLP-1, инкретин)	[20]

при помощи поиска блока полиморфных генетических маркеров в разных хромосомах (или микросателлита, где последовательность нескольких пар оснований повторяется переменное количество раз, или SNP). Определяющим для данного метода является одинаковое расположение такого блока маркеров у людей с заболеванием, при этом вариант аллели может различаться. Как правило, исследуются генетические особенности одной семьи или расширенных родословных [40].

Существенным недостатком анализа групп сцепления является относительно низкое разрешение, так как по всему геному обычно генотипируются только несколько сотен маркеров, а области, идентифицированные посредством сцепления, могут включать миллионы базовых пар и сотни генов. Также важное значение имеет высокая пенетрантность аллели, связанной с развитием заболевания [40].

Важно отметить, что этот метод был довольно успешен в обнаружении редких вариантов СД: например, он способствовал открытию генов, лежащих в основе различных типов MODY и NDM [9, 10]. Однако анализ групп сцепления оказался относительно неудачным в идентификации генов, участвующих в сложных полиетиологических нарушениях, в которых фенотип возникает как комбинация нескольких генетических вариантов и их взаимодействия с окружающей средой. Анализ групп сцепления не давал воспроизводимых положительных результатов для многих генов и в случае СД2, но с помощью него был обнаружен ряд локусов, подтвердивших свое значение в других исследованиях, в частности для генов кальпаина 10 (*CAPN10*) и транскрипционного фактора 7, подобного фактору 2 (*TCF7L2*) (см. табл. 2).

Анализ ассоциации генов-кандидатов

Исследования ассоциаций для генов-кандидатов в группах «случай–контроль» длительное время были основным подходом к изучению генетических ассоциаций [15, 37]. С их помощью идентифицировали многие аллели риска, связанные с конкретным заболеванием. В настоящее время проведение таких исследований характеризуется низкой стоимостью и быстротой выполнения в связи с усовершенствованием молекулярных технологий обнаружения (от целенаправленного секвенирования целевых областей к множественному генотипированию на чипах) [16].

В случае анализа ассоциации, в отличие от анализа групп сцепления, оцениваются генотипы независимых групп больных и здоровых, а не семейные родословные. В основе такого подхода лежит тезис об одинаковом варианте маркерного аллеля (SNP) у большинства больных ввиду его общего эволюционного происхождения [15]. При этом, как правило, исследования анализа ассоциации сосредоточены на генах, для которых ранее в других работах уже была показана некоторая связь с заболеванием и получены предварительные данные о функции генов. Так, самые первые исследования SNP для СД2 были нацелены на последовательности генов, участвующих в метаболизме глюкозы, секреции инсулина, инсулиновых рецепторах, пострецепторной сигнализации и липидного обмена. Эта стратегия привела к открытию первых причинных генов для моногенных форм сахарного диабета, таких как гены инсулинового рецептора и глюкокиназы [14].

После выбора предполагаемого гена-кандидата следуют оценка и выбор полиморфизмов (на данный момент

это можно сделать с помощью баз данных, например OMIM, PubMed, ChroMoS, fcGENE), обычно тех, для которых ожидаются функциональные последствия (влияние на регуляцию гена или экспрессируемый с него белок). Затем проверяется связь вариантов выбранного гена (SNP) с одним из признаков (заболевания) путем сравнения показателей у лиц с заболеванием («случаев») и субъектов контроля, после чего оценивается его ассоциация с прогнозом болезни и диагнозом, т.е. будущий потенциал SNP в качестве биомаркера. Эта оценка базируется исключительно на статистических данных (встречаемости предполагаемого фактора риска SNP) и корреляционном анализе. В этом и заключается принципиальное отличие исследований «случай–контроль» от когортных исследований: в результате исследования «случай–контроль» невозможно измерить относительный риск воздействия и определить частоту новых случаев заболеваний в популяции, а можно лишь оценить риск развития заболевания на основании полученного значения отношения шансов (ОШ) [16].

Данный метод предоставляет ценную и клинически значимую в качестве диагностического инструмента и персонализированного подхода информацию, также позволяет определить взаимосвязь некоторых фенотипических признаков с конкретным генотипом. Однако серьезным недостатком является не только ограниченность метода, связанная с опорой на уже имеющиеся данные, но и частая невозможность на больших популяциях, что обычно объясняется систематическим различием в частоте аллелей между субпопуляциями, возможно, из-за несхожих родословных (population stratification) [17]. В частности, для большинства генов, участвующих в секреции и действии инсулина, не подтверждена достоверная связь с СД2 в больших популяциях, поэтому успехи данного подхода в понимании полигенной природы СД можно назвать скромными. Тем не менее некоторые клинически значимые полиморфизмы все-таки были идентифицированы, например, такие как варианты Pro12Ala гена *PPARG* [18] и Glu23Lys гена *KCNJ11* [28], генов субстрата рецептора инсулина 1 (*IRS1*) и 2 (*IRS2*), вольфрамина (*WFS1*), транскрипционных факторов *HNF1A*, *HNF1B* и *HNF4A* (см. табл. 1), связанные с риском развития СД2.

Кроме того, при оценке данного метода важно учесть проблему множественных сравнений из-за учета одного и того же SNP в различных тестах, что может привести к ложным показателям обнаружения. Последнее обычно решается статистическими поправками. К другим причинам ложноположительных результатов можно отнести системные ошибки генотипирования и низкие статистические мощности. Стоит признать, что в настоящее время существует множество способов избежать все вышеописанные недостатки [16, 17]. И тем не менее остается до конца неясным, отражают ли полученные результаты определенную причинно-следственную связь генетической вариации и восприимчивости к заболеванию, или же они просто представляют собой определенные наследственные различия, существующие случайно между группами «случай–контроль».

Изучение генов-кандидатов и анализ сцепления выявили несколько генов риска СД2, но их общий вклад в наблюдаемую наследуемость остается небольшим вследствие значительного числа невозможных и неподтвержденных результатов. Тем не менее эти исследования заложили основу для последующего метаанализа боль-

шего количества накопленных данных статистических корреляций, что дает значимую информацию о распространности генотипов в различных популяциях и особенностях эффекта SNP в них [37].

Полногеномные ассоциативные исследования

С возникновением новых возможностей исследования генома (сканирование генома с использованием ДНК-биочипов для оценки от 300 тыс. до 2 млн SNP) произошла революция в поиске общераспространенных генетических вариантов, которые могут быть связаны с предрасположенностью к метаболическим заболеваниям [20]. Данный подход, хотя и представляет собой генотипирование индивидуумов, разделенных на группы «случаи» и «контроли» в соответствии с определенным признаком или фенотипом, в отличие от исследований генов-кандидатов и анализа групп сцепления предполагает полное исследование генома и включение различных когорт населения (с помощью формирования крупных международных консорциумов, таких как Genetics of Type 2 Diabetes, GoT2D, и др.) [25].

Важно отметить, что организация крупномасштабных исследований происходила на основе большого массива данных по генотипированию различных популяций, а также информации о распространенных однонуклеотидных полиморфизмах, т.е. с учетом результатов, достигнутых при помощи изложенных выше методов. В частности, одним из результатов самого первого исследования GWAS, проведенного на французской популяции, стало подтверждение значения гена *TCF7L2*, обнаруженного ранее методом анализа групп сцепления одного из основных вносящих вклад в развитие СД2 (SNP rs7903146, ОШ 1,4; для гомозигот — ОШ 2,5 практически во всех популяциях) [25].

В настоящий момент с помощью GWAS и методов секвенирования следующего поколения (полноэкзонное секвенирование [24]) идентифицировано уже более 100 локусов, ассоциированных с СД2 (каталог GWAS (<http://www.ebi.ac.uk/gwas/>), а сотни локусов были идентифицированы как относящиеся к количественным фенотипам, связанным с СД2 (среди них локусы, выявленные при определении количественных гликемических признаков, таких как резистентность к инсулину) [43]. Это позволило не только дополнить понимание о ранее известных механизмах развития заболевания, но также обнаружить новые биологические пути в патогенезе СД2 и выявить новые потенциальные фармакологические мишени [47]. В целом, благодаря GWAS список генетических локусов, связанных с СД2, ожирением и гликемическими нарушениями, за последнее десятилетие был сильно расширен.

Поскольку ожирение является одним из основных факторов развития СД2, гены, повышающие риск ожирения, также проявляются и для СД2 в исследованиях GWAS. Так, в качестве примера можно привести ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (fat mass and obesity-associated protein, *FTO*), и ген рецептора меланокортина 4 (melanocortin 4 receptor, *MC4R*). Для них были обнаружены SNP, ассоциированные с СД2, — rs1164284 (ОШ 1,13), rs12970134 (ОШ 1,08) соответственно. Эти гены, по-видимому, в первую очередь влияют на риск ожирения и, скорее всего, воздействуют на риск СД2 опосредованно (хотя *FTO* может иметь небольшое,

но обнаруживаемое влияние на риск СД2 независимо от риска ожирения) [48].

Примером обнаружения новой фармакологической цели с помощью GWAS может служить белок ZnT8 (ген *SLC30A8*) из семейства транспортеров цинка (ZnTs), которые участвуют в процессе выведения цинка из цитозоля во внеклеточное пространство или внутриклеточные органеллы. Высокие уровни экспрессии транспортера ZnT8 обнаружены в β -клетках островков Лангерганса и пигментном эпителии сетчатки, в значительно меньшей степени определяется мРНК *SLC30A8* в α -клетках, адипоцитах и лимфоцитах человека [49]. Показано, что зрелый белок находится на пограничной мембране крупных секреторных гранул с плотным ядром. Таким образом, его функция, как предполагается, связана с переносом Zn^{2+} из цитозоля в гранулы, в β -клетках это требуется для кристаллизации инсулина. В отличие от большинства полиморфизмов, идентифицированных GWAS (они, как правило, не смысловые и находятся в межгенных областях), полиморфизм в гене *SLC30A8* кодирует замещение Trp на Arg в положении 325 (R325W) на С-конце белка, т.е. замена является смысловой и вызывает увеличение риска развития СД2 на 20% на аллель. Поскольку данный белок экспрессируется ограниченным набором типов клеток, а механизм влияния данного полиморфизма на функцию клеток становится все более и более понятным, существуют предположения, что ZnT8 может стать новой лекарственной мишенью для увеличения секреции инсулина у пациентов с СД [46].

При этом для многих генов, выявленных GWAS, механизм влияния в патогенезе СД на настоящий момент не вполне понятен, и его только предстоит установить. Так, ген *HHEX* неоднократно идентифицировался в разных популяциях (в европейской и азиатской) как связанный с СД2. Расположенный на хромосоме 10q, этот ген является членом семейства гомеобокс и кодирует транскрипционный фактор, связанный с сигнализацией Wnt. ОШ для гомозигот, несущих аллели риска rs5015480, составляет 1,5 [44].

Несмотря на существенные достижения GWAS, необходимо отметить и некоторые недостатки данного подхода, в частности относительно грубое фенотипирование. Поскольку размер выборки имеет первостепенное значение для достижения достаточной статистической мощности, GWAS обычно проводят в очень больших популяционных когортах, где возможны только ограниченное фенотипирование, простые методы для оценки функции β -клеток или чувствительности к инсулину, такие как глюкоза натощак или инсулин крови, а не более физиологичные и точные динамические тесты (например, клэмп).

Кроме того, существует ряд проблем, связанных с интерпретацией данных GWAS и заключительной оценкой связи выявленных локусов с развитием СД. Во-первых, GWAS идентифицируют новые локусы, которые определяются блоками равновесного сцепления (гаплотипы), а не идентифицируют причинный(е) генетический(е) вариант(ы). Хотя бывают идентифицированы и небольшие геномные области с установлением одного SNP. Дальнейшие повторные секвенирования и составление генетических карт (fine-mapping) могут выявлять дополнительные SNP, в том числе те, которые являются причинами в этиопатогенезе болезни. Во-вторых, SNP, которые наиболее достоверно связаны с заболеванием, обычно расположены в некодирующих областях, часто не имеющих очевидной функции. Такие SNP, по-видимому, изменяют экспрессию соседнего гена посредством связывания дифференци-

ального транскрипционного фактора или путем влияния на сплайсинг генов. На сегодняшний день существует несколько опубликованных примеров, в которых идентифицированные SNP коррелируют со связыванием транскрипционного фактора. В-третьих, SNP, которые связаны с заболеванием, не обязательно являются функциональными (поскольку они могут влиять на другой ген, что и приводит к фенотипическому признаку) [25].

Были предложены и продолжают совершенствоваться математические подходы для анализа результатов GWAS и решения вышеописанных проблем [15, 44]. Функциональная идентификация причинных генов в ассоциированном с заболеванием локусе и определение их патофизиологической роли являются важным шагом к новому биологическому пониманию и определению потенциальных мишеней для терапии СД2 [47].

Методы редактирования генома: новые возможности в изучении генетики сахарного диабета 2-го типа

Одним из основных подходов к установлению роли различных мутаций в генах остается использование отдельных клеточных линий или целых организмов, в которых можно манипулировать экспрессией генов-кандидатов в конкретных типах клеток. Методы внесения изменений в ДНК могут позволить понять функции генов и влияние изменений в их последовательности на патогенез сложных заболеваний, установить причинно-следственную связь между SNP и фенотипом.

Разработка методов редактирования генома стала возможна после открытия двойной спирали ДНК. На раннем этапе в середине XX в. было показано, что скорость мутагенеза может быть усилена радиацией или обработкой химическими веществами. Более поздние методы основывались на вставках транспозонов, которые могли быть индуцированы в некоторых организмах, что приводило к изменениям в случайных участках генома. В конце XX в. впервые были успешно получены целевые геномные изменения [50]. Нацеливание осуществлялось при помощи олигонуклеотидов, малых молекул или интронов со способностью к аутосплайсингу, которые могут сайт-специфично распознавать последовательности ДНК; получение вариаций зависело от процесса гомологичной рекомбинации, который был чрезвычайно точен, но очень неэффективен [51].

Таким образом, серьезным ограничением для широкого применения данного метода являлись сложность, специфический характер вносимых изменений и низкая эффективность, а также требуемые впоследствии мощная селекция и тщательная характеристика полученных образцов. Однако огромный потенциал использования изменения ДНК, как для фундаментальных, так и для практических исследований, привел к стремительному развитию технологий модификации генома. В течение последних двух десятилетий появились 3 новых метода, сочетающие в себе возможность с высокой точностью распознавать целевые участки ДНК и способность вносить разрыв в ее двойную спираль: ZFNs (нуклеазы с цинковыми пальцами), TALENs (нуклеазы на базе эффекторов, подобных транскрипционным активаторам) и система CRISPR/Cas9 [27]. Все три инструмента, индуцируя двуцепочечный разрыв (DSB) ДНК, запускают механизмы эндогенного восстановления ДНК, такие как NHEJ (механизм негомологичного соединения концов)

в отсутствие гомологичной ДНК-матрицы или HDR (гомологически-направленная репарация) с участием гомологичной ДНК (рис. 2).

Система CRISPR/Cas9 появилась как альтернатива ZFNs и TALENs и стала самой перспективной из предложенных. В основе данной технологии лежит бактериальная система адаптивного иммунитета CRISPR-Cas II типа, обеспечивающая устойчивость бактерий к чужеродной ДНК. Белок Cas9 относится к группе эндонуклеаз, которые используют направляющую последовательность в структуре РНК-дуплекса (tracrRNA) — crRNA для распознавания целевой ДНК и последующего внесения сайт-специфичного DSB. В настоящее время данная система адаптирована и модифицирована для различных целей. В частности, объединение tracrRNA и crRNA в единую направляющую гид-РНК (sgRNA) позволило создать простую двухкомпонентную систему, которая при изменении только в направляющей последовательности sgRNA обеспечивает наведение нуклеазы Cas9 на любую интересующую последовательность ДНК [22] (см. рис. 2).

Несмотря на некоторое несовершенство (нецелевые эффекты, повторное разрезание целевого сайта), технология CRISPR обладает рядом преимуществ, а именно простотой программирования, уникальным механизмом разрезания ДНК, а также наличием множества природных и созданных вариантов, что привело к ее широкому использованию для внесения модификаций в геном культивируемых клеток млекопитающих и получения трансгенных животных (путем инъекции sgRNA и мРНК, кодирующей Cas9, в эмбрионы). Достижения в разработке методов направленного мутагенеза и редактирования генома значительно расширяют возможности использования модельного подхода, однако остается вопрос о выборе конкретных организмов [23].

Из доступных моделей на настоящий момент мыши представляют собой оптимальный компромисс между легкостью генетической манипуляции и сходством с человеком с точки зрения как структуры генома, так и физиологии. Такие модели обеспечивают доступ ко всем тканям и возможность провести детальный физиологи-

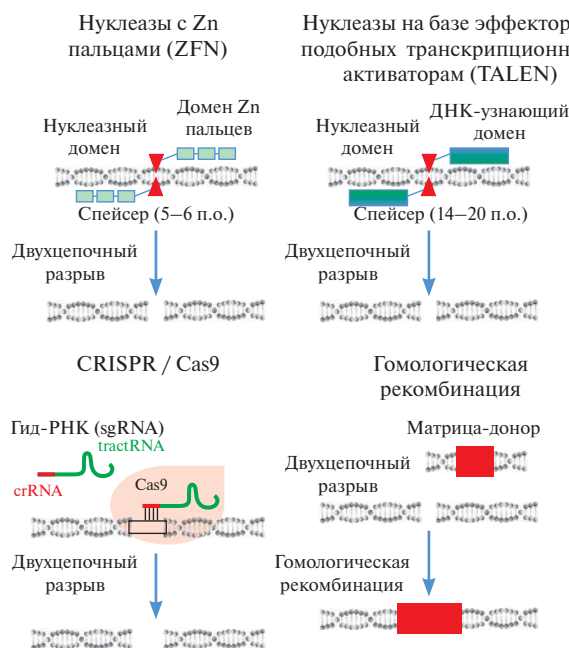


Рис. 2. Схема механизма действия современных методов редактирования генома

ческий анализ *in vivo*. Используя комбинацию различных аллелей мыши, можно установить, какой ген-кандидат в конкретном локусе болезни ассоциируется с заболеванием у людей, а также обеспечить функциональный анализ вариантов через аллельный ряд, включая анализ гипоморфной и гиперморфной мутаций, нокаут и сверхэкспрессию. Фенотипирование этих аллелей для конкретных интересующих признаков в сочетании с функциональным анализом генетических вариантов может помочь выявить молекулярный и клеточный механизм действия на развитие заболевания человека, в том числе и для СД2.

Так, мыши, несущие мутации с усилением функции в *KCNJ11* (т.е. канально-открытые мутации), которые приводят к NDM у людей, имеют фенотип, очень схожий с фенотипом болезни человека, и представляют собой ценный инструмент для исследования патологии и физиологии этого заболевания. Это иллюстрируется в исследовании специфической β -клеточной экспрессии трансгенных мышей, несущих вариант гена *KCNJ11* с хорошо охарактеризованной человеческой мутацией V59M. Более того, изучение влияния данной мутации на функционирование нейронов и мышц показывает, что мышечная слабость, наблюдаемая у некоторых пациентов с NDM, имеет неврологическое происхождение, т.е. лечение миопатий потребует препаратов, которые могут пройти гематоэнцефалический барьер. В целом эти исследования демонстрируют важность тканеспецифических моделей мыши для выявления новых терапевтических стратегий и поиска специфичной лекарственной терапии [27].

Кроме того, использование модели мыши позволяет учесть экзогенные факторы, влияющие на развитие заболевания: особенно это важно для изучения патогенеза СД2, в значительной степени зависящего от факторов окружающей среды. В этом контексте можно упомянуть, например, исследование, в котором животные с нокаутом *ZnT8* (ген *SLC30A8*) поддерживались на диете с высоким содержанием жира (*high fat diet*, HFD). У нокаутных мышей *ZnT8* наблюдалось увеличение массы тела, сопровождаемое гиперинсулинемией и гипергликемией натошак по сравнению с контролем дикого типа. В одном из исследований после воздействия HFD у 50% нокаутных животных *ZnT8* развивалась гипергликемия, в то время как у контрольных животных такого эффекта не наблюдалось [37].

В научном сообществе возлагают большие надежды на использование методов редактирования генома на мышечных моделях, в связи с чем уже сейчас ученые объединяют усилия по всему миру для эффективной организации исследовательского процесса и создают международные консорциумы. Так, целью международного консорциума *Knockout-mouse* является получение мутаций во всех генах, кодирующих мышечные белки, и систематическое создание ген-нацеливающих и ген-ловушечных конструкций в эмбриональных стволовых клетках C57BL/6N (<http://www.knockoutmouse.org>). Другие программы, такие как EUMODIC и Международный консорциум по фенотипированию мышей, планируют проводить систематическое высокопроизводительное фенотипирование линий мышей для проверки влияния мутаций, выявленных GWAS, на индекс массы тела и уровень глюкозы в крови (<http://www.eumodic.org/>) [37, 52].

Несмотря на столь позитивную оценку перспективы использования мышечных моделей, необходимо учитывать ряд значимых проблем, связанных с этим подходом.

Одной из таких проблем является относительная пластичность, проявляемая грызунами, сталкивающимися с делециями генов. Из-за этого обычно наблюдаются различия в степени влияния мутаций в генах человека (например, для генов *MODY*) с их эквивалентами у мыши, демонстрирующие гораздо менее выраженные нарушения гликемии или другие изменения, которые видны только при удалении обоих аллелей. Еще одним очевидным ограничением в случае сравнения с мышечными моделями являются их параметры (вес ~25 г, продолжительность жизни ~3 года). Кроме того, многие из SNP, идентифицированные в настоящее время как связанные с риском развития СД2, находятся в межгенных областях и интронах. Часто такие последовательности SNP располагаются внутри повторяющихся элементов и отсутствуют у мышей: например, последовательности, охватывающие SNP rs7903146 для гена *TCF7L2*. В таких случаях удобной альтернативой является использование более простых клеточных линий человека в сочетании с новыми технологиями редактирования генома для изучения вклада вариантов риска [37]. На клеточные модели также не распространяется уже упомянутая проблема пластичности мышечного генома, и они функциональны при оценке влияния SNP на чувствительность к лекарственным препаратам.

В настоящий момент двумя основными типами клеток, используемых с целью реализации стратегии установления причинно-следственных связей *in vitro* для генетических изменений в интронах и межгенных областях, являются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и первичные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека [53]. Также можно вводить встречающиеся в природе мутации или варианты гена в клетки линий эмбриональных стволовых клеток или МСК и дифференцировать их соответственно с изучением механизмов заболевания [46]. Комбинирование иммортализованных культур клеток человека с методами редактирования генома дает возможность получить стандартизированные модели в воспроизводимых условиях и элиминировать влияние внешних факторов, которым подвержен каждый индивидуальный донор. Если рассматривать модели для изучения SNP на основе клеточного материала, полученного от пациента, то в общем стратегия их получения с помощью инструментов для редактирования генома состоит из нескольких этапов (рис. 3): получение клеток от пациентов, несущих разные генотипы (например, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и/или МСК человека); мутирование нормальных или коррекция мутантных аллелей; дифференцировка полученных клеток в клетки поджелудочной железы или клетки-мишени, такие как миоциты, адипоциты и гепатоциты.

Важно отметить, что вне зависимости от выбора модели для редактирования генома (клеточной или мышечной) главное преимущество данного подхода заключается в возможности установления причинно-следственной связи между изменениями в геноме и биологическим эффектом, возникающим фенотипом. В частности, в исследованиях, использующих методы редактирования ДНК, были определены конкретные механизмы влияния генов на функцию β -клеток [23] и нескольких SNP — на побурение жировой ткани [45] и на экспрессию *PPARG* [24]. В своем исследовании Н. Zeng и соавт. выполнили CRISPR-опосредованный нокаут в эмбриональных стволовых клетках человека генов-кандидатов, идентифицированных в GWAS для СД2 (*CDKAL1*, *KCNJ11* и *KCNQ1*). Затем авторы исследовали функциональные эффекты

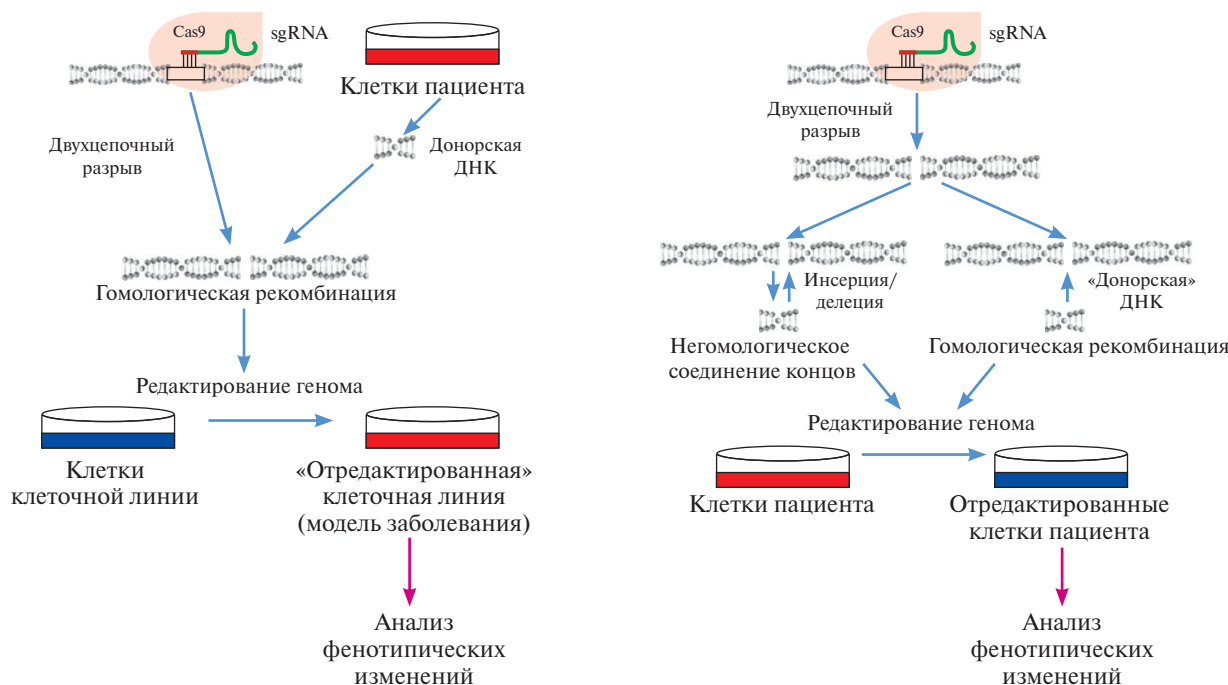


Рис. 3. Стратегия получения модельных линий клеток для изучения SNP с помощью методов редактирования генома

удаления этих генов на функцию β -клеток путем направленной дифференцировки этих линий в β -клетки [23]. И хотя делеция этих генов не повлияла на дифференцировку β -клеток, SC- β -клетки из каждой линии нокаута эмбриональных стволовых клеток проявляли нарушение секреции инсулина, а в случае *CDKAL1* — гиперчувствительность к глюколипотоксичности. В данном случае было достоверно показано, как генетические вариации, идентифицированные GWAS, могут трансформироваться в β -клеточную дисфункцию и отражать причинно-следственную связь.

В работе М. Claussnitzer и соавт. [45] была осуществлена проверка данных, полученных с помощью GWAS, о нескольких SNP в локусе гена *FTO*. Было установлено, что только rs1421085 оказывает эффект на побурение жировой ткани. С помощью метода CRISPR-Cas9 была проведена коррекция полиморфизма rs1421085 в первичных МСК, полученных от пациентов с аллелями риска, и тем самым в дальнейшем определен механизм данного эффекта через восстановление репрессии связанных с функцией *FTO* генов *IRX3* и *IRX5*.

Влияние SNP rs4684847, находящегося в регуляторной области, на экспрессию *PPARG* было доказано в более ранней работе М. Claussnitzer и соавт. [24]. В этом исследовании было подтверждено снижение экспрессии белка PPAR γ в первичных МСК, полученных из жировой ткани носителей аллели риска. После редактирования генома с помощью метода CRISPR/Cas9 в линии клеток человеческих преадипоцитов SGBS и замены эндогенного аллеля риска на нормальный был установлен механизм данного эффекта через изменение в области связывания транскрипционного фактора (paired related homeobox 1, PRXX1) [15].

Заключение

Существует множество подходов к поиску новых SNP в геноме человека, их каталогизации и описанию,

из них можно выделить четыре основных: изучение редких семейных форм, исследование генов-кандидатов и анализ групп сцепления в популяционных исследованиях типа «случай–контроль», полногеномные ассоциативные исследования и редактирование генома в клеточных и мышиных моделях. Каждый из указанных подходов, обладая определенными преимуществами и недостатками, внес вклад в понимание генетических основ СД2.

Первый подход предполагает изучение моногенного СД и наследственных синдромов, включающих фенотипические признаки инсулинорезистентности, рассматривая их как упрощенные частичные модели СД2. Единая и четко определенная молекулярная причина, лежащая в основе таких заболеваний, позволяет отследить связь между дефектными генами, биохимической или регуляторной дисфункцией и клиническим фенотипом, что дает возможность обнаружить некоторые генетические пути, имеющие принципиальное значение для общей популяции.

Применение анализа групп сцепления и анализа ассоциации привело к накоплению достаточного объема статистических данных о генетических корреляциях, связанных с СД2. Однако они часто характеризуются противоречивостью и невоспроизводимостью. Этот недостаток был устранен в полногеномных ассоциативных исследованиях при помощи создания международных мультиэтнических консорциумов (HarMap, Wellcome Trust Case Control Consortium — WTCCC, и др.). Благодаря этому подходу было открыто большое количество новых локусов, влияющих на риск развития метаболических заболеваний, однако по-прежнему значимой оставалась проблема установления прямых причинно-следственных связей между отдельными генетическими вариантами и конкретными биологическими эффектами.

В настоящее время благодаря развитию технологий редактирования генома и упрощению процедуры создания модельных животных и клеток, появилась возмож-

ность проверки результатов GWAS экспериментальным способом — путем искусственного внесения одиночных нуклеотидных замен в геном, а потом их обратного исправления с подробным описанием фенотипических изменений. Использование данного подхода осложняет тот факт, что SNP, вызывающие заболевания, не существуют изолированно. Генетические особенности каждого человека играют определенную роль в риске развития болезни у конкретного индивидуума. В частности, риск СД2 является накопительным: чем большее количество SNP присутствует в геноме человека, тем выше риск развития заболевания. Таким образом, с целью создания адекватных моделей потребуется введение более чем одной генетической замены для моделирования фенотипа, характерного для сахарного диабета, с соответствующей комбинацией генетических вариаций.

Несмотря на возможные трудности, быстрый прогресс, достигнутый в области обнаружения генетических особенностей, и использование многопрофильного подхода для преодоления экспериментальных ограничений позволят, вероятно, в ближайшие годы глубже разобраться в генетике сахарного диабета 2-го типа.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №14-35-00026).

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

Участие авторов: А.В. Степанова, К.Ю. Кулебякин, Т.Н. Кочегура — подбор и анализ литературы, обобщение научных гипотез; М.В. Шестакова и В.А. Ткачук — формулировка основных положений обзора, руководство процессом написания рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают глубокую благодарность М.Н. Карагаюру за продуктивное обсуждение и критические замечания при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2-го типа и его осложнений. Персонализированный подход // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т.17. — №2 — С. 10–19. [Dedov II, Smirnova OM, Kononenko IV. Significance of the results of genome-wide association studies for primary prevention of type 2 diabetes mellitus and its complications. Personalised approach. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):10–19. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2014210-19.
2. Kim S, Misra A. SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:289–320. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152037.
3. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science*. 2012;337(6099):1190–1195. doi: 10.1126/science.1222794.
4. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409(6822):928–933. doi: 10.1038/35057149.
5. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223–236. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30200-0.
6. Sandholm N, Groop PH. Genetic basis of diabetic kidney disease and other diabetic complications. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:17–24. doi: 10.1016/j.gde.2018.01.002.
7. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №4 — С. 28–34. [Kononenko IV, Mayorov AY, Koksharova EO, Shestakova MV. Pharmacogenetics of hypoglycemic agents. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):28–34. (In Russ).] doi: 10.14341/DM7681.
8. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2000;405(6788):857–865. doi: 10.1038/35015728.
9. Willemssen G, Ward KJ, Bell CG, et al. The concordance and heritability of type 2 diabetes in 34,166 twin pairs from international twin registers: the Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18(6):762–771. doi: 10.1017/thg.2015.83.
10. cdc.gov [Internet]. National Diabetes Statistics Report [cited 2019 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
11. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878–1884. doi: 10.2337/dc11-0035.
12. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:12. doi: 10.1186/1750-1172-2-12.
13. Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2011;2(3):158–169. doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00106.x.
14. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(2):171–187. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.001.
15. Dorak MT. *Genetic association studies*. New York, USA: Garland Science; 2016. 240 p. doi: 10.4324/9781315209364.
16. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat Rev Genet*. 2002;3(5):391–397. doi: 10.1038/nrg796.
17. Patnala R, Clements J, Batra J. Candidate gene association studies: a comprehensive guide to useful in silico tools. *BMC Genet*. 2013;14:39. doi: 10.1186/1471-2156-14-39.
18. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26(1):76–80. doi: 10.1038/79216.
19. Kong Y, Sharma RB, Ly S, et al. CDKN2A/BT2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets. *Diabetes*. 2018;67(5):872–884. doi: 10.2337/db17-1055.
20. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002822.
21. Cirillo E, Kutmon M, Gonzalez Hernandez M, et al. From SNPs to pathways: biological interpretation of type 2 diabetes (T2DM) genome wide association study (GWAS) results. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193515. doi: 10.1371/journal.pone.0193515.
22. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31(7):397–405. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.04.004.
23. Zeng H, Guo M, Zhou T, et al. An isogenic human ESC platform for functional evaluation of genome-wide-association-study-identified

- diabetes genes and drug discovery. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):326–340. doi: 10.1016/j.stem.2016.07.002.
24. Claussnitzer M, Dankel SN, Klocke B, et al. Leveraging cross-species transcription factor binding site patterns: from diabetes risk loci to disease mechanisms. *Cell*. 2014;156(1–2):343–358. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.058.
 25. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016;536(7614):41–47. doi: 10.1038/nature18642.
 26. Molven A, Njolstad PR. Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011;11(3):313–320. doi: 10.1586/erm.10.123.
 27. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl:228–237. doi: 10.1038/ng1090.
 28. Hani EH, Boutin P, Durand E, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR1): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998;41(12):1511–1515. doi: 10.1007/s001250051098.
 29. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198–204. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.040.
 30. Daly AK, Day CP. Candidate gene case-control association studies: advantages and potential pitfalls. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):489–499. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01510.x.
 31. Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75. doi: 10.1007/s11886-016-0755-4.
 32. Gaulton KJ. Mechanisms of type 2 diabetes risk loci. *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):72. doi: 10.1007/s11892-017-0908-x72.
 33. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:59–77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x
 34. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(8):951–953. doi: 10.1038/ng2067.
 35. Dorajoo R, Liu J, Boehm BO. Genetics of type 2 diabetes and clinical utility. *Genes (Basel)*. 2015;6(2):372–384. doi: 10.3390/genes6020372.
 36. Klupa T, Skupien J, Malecki M. Monogenic models: what have the single gene disorders taught us? *Curr Diab Rep*. 2012;12(6):659–666. doi: 10.1007/s11892-012-0325-0.
 37. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–123. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
 38. Turner MD, Cassell PG, Hitman GA. Calpain-10: from genome search to function. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(6):505–514. doi: 10.1002/dmrr.578.
 39. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320–323. doi: 10.1038/ng1732.
 40. Pritchard JK, Przeworski M. Linkage disequilibrium in humans: models and data. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):1–14. doi: 10.1086/321275.
 41. Visscher P, Wray N, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):5–22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
 42. Weijers RN. Risk loci for type 2 diabetes – quo vadis? *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):383–386. doi: 10.1515/cclm.2009.077.
 43. Watanabe RM. *Statistical issues in gene association studies*. In: DiStefano JK, editor. *Disease gene identification: methods and protocols*. New York, USA: Humana Press; 2011. pp. 17–36.
 44. Liao HK, Hatanaka F, Araoka T, et al. In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. *Cell*. 2017;171(7):1495–1507. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.025.
 45. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med*. 2015;373(10):895–907. doi: 10.1056/nejmoa1502214.
 46. Teo AK, Gupta MK, Doria A, Kulkarni RN. Dissecting diabetes/metabolic disease mechanisms using pluripotent stem cells and genome editing tools. *Mol Metab*. 2015;4(9):593–604. doi: 10.1016/j.molmet.2015.06.006.
 47. Florez JC. Mining the genome for therapeutic targets. *Diabetes*. 2017;66(7):1770–1778. doi: 10.2337/dbi16-0069.
 48. Kato N. Insights into the genetic basis of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013;4(3):233–244. doi: 10.1111/jdi.12067.
 49. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(8):415–424. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.008.
 50. Carroll D. Genome editing: past, present, and future. *Yale J Biol Med*. 2017;90(4):653–659.
 51. Maeder M, Gersbach C. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther*. 2016;24(3):430–446. doi: 10.1038/mt.2016.10.
 52. da Silva Xavier G, Bellomo E, McGinty J, et al. Animal models of GWAS-identified type 2 diabetes genes. *J Diabetes Res*. 2013;2013:906590. doi: 10.1155/2013/906590.
 53. Flannick J, Johansson S, Njolstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):394–406. doi: 10.1038/nrendo.2016.50.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Кулбьякин Константин Юрьевич**, к.б.н. [**Konstantin Y. Kulebyakin**, PhD];

адрес: Россия, Москва, 119991, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 1 [Faculty of Basic Medicine Lomonosov Moscow State University 27-1, Lomonosovsky av., Moscow 119991 Russia];

e-mail: konstantin-kuleb@mail.ru, **SPIN-код:** 7573-8527, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6954-5787>

Степанова Александра Владимировна, аспирант [**Alexandra V. Stepanova**, MD, PhD-student];

e-mail: a-stepforward@yandex.ru, **SPIN-код:** 3651-4770, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5290-0874>

Кочегура Татьяна Николаевна, д.м.н. [**Tatyana N. Kochegura**, MD, PhD];

e-mail: t_kochegur@mail.ru, **SPIN-код:** 7122-3731, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4869-4051>

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor];

e-mail: nephro@endocrincentr.ru, **SPIN-код:** 7584-7015, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Ткачук Всеволод Арсеньевич, д.б.н., профессор, академик РАН [**Vsevolod A. Tkachuk**, PhD, Professor];

e-mail: tkachuk@fbm.msu.ru, **SPIN-код:** 5515-4266, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Е.Д. Савилов^{1, 2}, С.Н. Шугаева^{2, 3*}, Н.И. Брико⁴, С.И. Колесников⁵

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,
Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования —
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
Москва, Российская Федерация

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Риск — базовая концепция эпидемиологии

В медицинских исследованиях на популяционном уровне обобщений широко используются такие понятия, как «фактор риска», «группа риска», «территория риска» и «время риска». Тем не менее вплоть до настоящего времени эти категории находили свое применение и теоретическое обоснование в основном для отдельных групп или нозологических форм инфекционных заболеваний, а для неинфекционной патологии использовались лишь в прикладных исследованиях. Вместе с этим практически отсутствуют публикации обобщающего характера, касающиеся теоретических основ такой базисной эпидемиологической категории, как «риск». В представленном сообщении приведен анализ общенаучного понимания понятия «риск» и теоретическое обоснование использования этой категории в эпидемиологических исследованиях. В статье приведена систематизация различных видов риска и их оценочные характеристики для практического использования в эпидемиологических обобщениях, рассмотрены взаимосвязь и единство основных категорий эпидемиологического риска. В заключении авторами сделан обобщающий вывод о том, что учение о риске является ключевым, основополагающим направлением в эпидемиологии и становится основной парадигмой этой науки.

Ключевые слова: эпидемиология, риск, вид.

(Для цитирования: Савилов Е.Д., Шугаева С.Н., Брико Н.И., Колесников С.И. Риск — базовая концепция эпидемиологии. Вестник РАМН. 2019;74(1):54–60. doi: 10.15690/vramn1006)

54

Введение

Рискология — относительно новое направление научного познания, объединяющее изучение сути возникновения события/ситуации в самых разных научных дисциплинах и присутствующее во всех сферах жизнедеятельности общества, что определяет неразрывную связь понятия «риск» со многими научными областями и практической деятельностью человека. Термин «рискология» нашел достаточно широкое распространение в отечественной науке вплоть до названия учебников для вузов

[1–5]. Однако этот обобщенный термин (как и связанные с ним понятия), широко используемый в других науках, пока еще не прижился в эпидемиологии, что, в частности, и легло в основу нашего решения написания статьи.

Доктрина рискологии положена прежде всего в основу экономики и страхового дела [6, 7], значимое место занимает в социологии, педагогике, юриспруденции [3, 8, 9] и многих других науках, также широко используется в бытовом общении среди различных слоев населения и, таким образом, стала неотъемлемой частью нашей действительности, в связи с чем уже давно приобрела

E.D. Savilov^{1, 2}, S.N. Shugaeva^{2, 3}, N.I. Briko⁴, S.I. Kolesnikov⁵

¹ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Moscow, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Risk — A Basic Concept of Epidemiology

This article presents the analysis of current scientific understanding of the term «risk» along with theoretical justification of its use in epidemiological studies. Epidemiology commonly uses definitions such as «risk factor», «group of risk», «risk area», and «risk period». However, these definitions were useful only for specific groups or nosological infectious diseases. In Noninfectious Pathology the terms had been used exclusively in the applied studies. There is a lack of publications which compile theoretical basics of such fundamental term category. The authors suggest a definition of epidemiologic «risk» which can be used in the epidemiology of both infectious and noninfectious diseases. It is a probability of negative influence on illness (and/or its impact) of specific groups of general population which is defined by external and/or internal factors in specific times and territories. The authors differentiate types of risk and their evaluation measures into categories for used in applied studies of epidemiology. The relationships and the unity of the basic categories of the epidemiologic risk are discussed. The authors conclude that riskology is the main branch of epidemiology and the category of «risk» is the basic paradigm of this science.

Key words: epidemiology, risk, type.

(For citation: Savilov ED, Shugaeva SN, Briko NI., Kolesnikov SI. Risk — A Basic Concept of Epidemiology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):54–60. doi: 10.15690/vramn1006)

полипарадигмальный характер, что требует разработки для каждого научного направления своего терминологического аппарата. И здесь вновь следует отметить, что в такой значимой области познания, как эпидемиология, вплоть до настоящего времени практически отсутствуют исследования по обобщению (систематизации) отдельных рисков в единую общность.

Широкое распространение термина «риск» в научной и повседневной жизни не только сформировало некую иллюзию общеизвестности рассматриваемого явления, но и создает кажущуюся завершенность теоретического обоснования этого вопроса. Это обстоятельство имеет некоторые общие черты с современным состоянием проблемы изучения риска и в эпидемиологии — дефицит методологических и теоретических исследований на фоне значительного количества прикладных работ, в большей части клинического направления. Явный перекос в сторону практической, сугубо частной составляющей проблемы, как это, например, имеет место в эпидемиологии неинфекционных болезней, когда отсутствуют единые подходы к пониманию и оценке риска, может способствовать накоплению псевдонаучных фактов, основанных на результатах прикладных работ небезупречного дизайна. Одной из немногих попыток теоретического осмысления указанной проблемы является монография Б.Л. Черкасского «Риск в эпидемиологии», вышедшая в 2007 г. [10]. И лишь в последние годы ведущие эпидемиологи нашей страны (Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева и др.) начали активно разрабатывать это направление, направив основные усилия на профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Авторы исходили из того, что в системе эпидемиологического надзора и контроля этой группы актуальных инфекций назрела необходимость перехода от стратегии вмешательства в эпидемический процесс на основе заболеваемости (по уже случившемуся факту) к стратегии оценки риска с разработкой и внедрением системы обеспечения эпидемиологической безопасности, основанной на этом подходе [11–14].

Цель настоящей обзорно-аналитической работы — анализ общенаучного понимания понятия «риск» и теоретическое обоснование использования этой категории в эпидемиологических исследованиях.

Общенаучное представление о риске

Как известно, термин «риск» в европейский языковой обиход входит с начала XVI века и, по одной из версий, связан с развитием мореплавания и морской торговли, обозначая проблемную ситуацию, объяснить которую имевшимися на тот момент словами было затруднительно. Отсюда, вероятно, и возникло первоначальное значение глагола «рисковать» (от греч. *rizikon* — скала, утес) — лавировать между скал, объезжать утес (скалу): чем ближе к скалам, тем путь короче, но опасней [15].

Риск и оценка его уровня сопровождают человечество на всем протяжении развития цивилизации: от примитивного риск-анализа в стародавние времена при борьбе за выживание (например, схватка с хищником) до мультидисциплинарной, сложно организованной системы прогнозирования рисков, применяемой в современной науке. Но, несмотря на длительную и разностороннюю историю изучения «риска», однозначного понимания сущности этой многомерной категории не существует, что, несомненно, обусловлено объективными причина-

ми — универсальностью понятия, многообразием, а подчас и несогласованностью в терминологии.

В широком смысле термином «риск» чаще всего обозначают возможность свершения некоего нежелательного события, сопряженного с различными утратами и ущербами (утрата имущества, финансовые потери, ущерб здоровью, осуждение общества и т.д.) [2, 5, 16]. Таким образом, к настоящему моменту риск приобрел статус общенаучной категории, что в свою очередь побуждает начать обоснование этого универсального понятия с общенаучных (философских) сторон.

С этих позиций большое значение имеет взаимосвязь таких категорий рискологии, как «необходимость» и «случайность». За случайностью может скрываться объективная закономерность (необходимость). Квалифицированное как случайное некое событие (процесс, явление) остается таковым до момента установления причин, его обуславливающих [16]. Одним из наиболее демонстративных примеров этого утверждения может являться падение метеорита на поверхность Земли, которое с точки зрения обычного земного наблюдателя является событием стихийным. Этот якобы случайный характер данного явления на самом деле жестко детерминирован движением разнообразных небесных тел. Понятно, что с появлением мониторинговых космических средств наблюдения сходные задачи в будущем могут решаться достаточно легко. Исходя из контекста представленного сообщения, можно привести и такой пример, как инфекционное заболевание у конкретного человека. Ранее (да и зачастую в настоящее время) такое событие воспринималось как случайное, а после открытия А. Левенгуком мира микробов перешло в разряд закономерных (необходимых), хотя и в этом случае может затушевываться массой случайностей, в том числе разнообразными условиями и факторами.

Принадлежность категории необходимости и случайности напрямую связаны с такой группой категорий детерминизма, как «возможность» и «действительность». Возможность — это будущее в настоящем (например, риск развития болезни/заболеваемости), а действительность — это то, что уже возникло, существует (продолжая приведенный пример, — причина болезни/заболеваемости). Рассмотренные выше категории тесно переплетены и подчинены причинно-следственным связям. С позиции рискологии больший интерес представляет понятие «возможность». Количественной мерой ее, в свою очередь, является вероятность, которая тем больше, чем выше шансы реализации события.

Однако вероятность далеко не всегда можно выразить с высокой математической точностью, при этом для многих научных дисциплин (например, в медицине, в том числе в эпидемиологии) этот числовой аппарат разработан достаточно слабо. В таких случаях зачастую применяют качественные или полуквантитативные оценки — «малая вероятность», «большая вероятность», «равновероятно», или качественные сравнения, типа «много-мало», «больше-меньше» и т.д., что тем не менее позволяет в ряде случаев проводить ранжированную оценку сравниваемых показателей и использовать количественную обработку данных с применением непараметрических критериев статистики.

Исходя из приведенных выше обобщений, можно привести общепризнанное понимание (в онтологическом смысле) риска, которое сводится к возможности (вероятности) реализации будущих событий. В наиболее обобщенном виде под риском обычно понимается вероятность какого-либо неблагоприятного события. И это

лишь два наиболее емких из существующих многочисленных определений, которыми тем не менее можно и ограничиться, учитывая эпидемиологические рамки настоящего сообщения.

Таким образом, сущность риска в общенаучном (философском) понимании имеет полипарадигмальный характер и выделяет, прежде всего, интегративные представления о риске. Конкретные же проявления риска, свойственные отдельным наукам, требуют своего рассмотрения с учетом их специфики.

Понятие «риск» в эпидемиологии

Рассмотрев общенаучное понимание категории риска, представим вначале его медицинское толкование, которое обычно трактуется как вероятность выхода опасного фактора из-под контроля, выражаемая степенью проявления, т.е. всегда связано с негативным воздействием на здоровье индивидуума, определенной группы населения или всего сообщества. Безусловно, оценить риск здоровью конкретного человека в клинической практике возможно лишь на основе знаний, полученных в популяционных исследованиях — основного инструмента гигиены и эпидемиологии. Эти две научные дисциплины представляют собой профилактический раздел медицины и имеют при этом различные способы достижения цели в своей деятельности.

В основу гигиенического подхода положен принцип здоровья — здоровый человек, здоровый образ жизни. Сохранить здоровье здорового человека (приносим извинение за тавтологию) на протяжении всей его жизни и будет профилактикой. В основу эпидемиологического подхода положено рассмотрение больного человека и заболеваемости населения. Если есть больной (больные), то существовали или продолжают существовать причины заболевания (заболеваемости). Профилактика болезни, согласно эпидемиологическому подходу, — это воздействие на причину для ее ликвидации или устранения ее действия на человека.

Представленное выше разграничение двух основных разделов профилактической медицины определяет и принципиальные различия между ними в оценках риска. Предметом риск-анализа в гигиене являются внешние факторы окружающей среды, в эпидемиологии инфекционных болезней — внешние и внутренние риски, связанные с развитием эпидемического процесса. Теоретическая часть эпидемиологии неинфекционных заболеваний к настоящему времени разработана еще недостаточно, что особенно актуально для такой категории, как «риск», и других связанных с ней понятий. Этот постулат наглядно демонстрирует труд академика РАМН Б.Л. Черкасского, в котором определен эпидемиологический риск как возможность (вероятность) осложнения эпидемиологической ситуации, неразрывно ассоциированный с закономерностями возникновения, развития и прекращения эпидемического процесса [10].

В опубликованной нами ранее работе был предложен следующий вариант трактовки эпидемиологического риска, применимый к эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологический риск — вероятность негативного влияния на заболеваемость (и/или ее следствия) отдельных групп населения, обусловленная внешними и/или внутренними факторами, действующими в определенное время и на определенной территории [17].

В представленном определении отсутствует указание на вероятность осложнения эпидемиологической ситуации: это связано с тем, что риски далеко не всегда приводят к значимому повышению заболеваемости на территории риска в течение некоего анализируемого периода времени. Тем не менее на этой территории негативное влияние риска может сохраняться достаточно длительное время. И такие примеры весьма многочисленны: чума, сибирская язва, злокачественные новообразования, гипертония, йододефицитные состояния и др.

Негативные проявления действия риска на следствие заболеваемости могут реализоваться и в других сферах человеческой деятельности. Например, на ранних этапах развития эпидемии ВИЧ-инфекции (до введения в клиническую практику высокоэффективных схем антиретровирусной терапии) существовала высокая вероятность снижения промышленного потенциала территории за счет высокой смертности трудоспособного населения.

Основные категории эпидемиологического риска

Основополагающей характеристикой эпидемиологии как науки является такое интегральное понятие, как «эпидемиологический риск», с которым тесно связаны соподчиненные ему категории — «фактор риска», «территория риска», «группа риска», «время риска». О важности этих категорий свидетельствует их включение в формулу специальности этой науки, представленной в паспорте Высшей аттестационной комиссии. Указанные эпидемиологические категории, входящие в предметную область рискологии, были достаточно подробно рассмотрены в предыдущих наших работах [17, 18]. Не приводя в настоящей статье определений этих широко обсуждаемых категорий, ибо это является темой отдельного рассмотрения, представим их взаимосвязь и переплетение с категорией «эпидемиологический риск», составляющие, по сути, единую многообразную сущность со строгим иерархическим порядком в риск-анализе.

Важнейшей категорией в предметной области рискологии является «фактор риска». Сложность понимания этой сущности в эпидемиологических исследованиях связана с ее разноплановым характером и заключается, прежде всего, в необходимости разграничения понятий фактора риска и условий его возникновения и/или усиления. Это разделение понятий предотвращает маскирование истинных факторов риска, когда анализу подвергается не сам фактор, а его маркер (от франц. *marquer* — *делать пометы, замечать*). В связи с этим необходимо логически обоснованное четкое различие понятий «фактор риска» и «маркер (метка, индикатор) риска».

Поясним эту мысль на таком широко используемом примере, как анализ «уровня образования». Если в результате эпидемиологического анализа этот уровень оказывается ниже среднего, его достаточно часто обозначают как фактор риска, что, конечно же, неправомерно, ибо «уровень образования» является лишь вероятным условием низкой медицинской активности, недостаточной гигиенической грамотности, большей приверженности нездоровому образу жизни и т.д., в итоге значимо повышающим вероятность возникновения реальных факторов риска здоровью. Следовательно, «уровень образования» есть условие для развития причинно-обусловленных факторов риска, и его следует отнести к маркерам (меткам) риска, а истинными факторами риска будут служить уже

другие параметры, характерные для конкретных форм изучаемых заболеваний. Другим демонстративным примером рассматриваемой причинно-следственной связи является весьма часто выдаваемый за фактор риска такой показатель, как «бедность», однако на самом деле в этом случае следует говорить о несбалансированном питании или же о целом ряде других связанных с бедностью условий.

Безусловно, выявление маркеров риска — очень важная, но лишь промежуточная задача аналитической работы, предшествующая раскрытию факторов, действительно нуждающихся в предотвращении их влияния. А эффективность этого противодействия во многом зависит от целенаправленности превентивных мероприятий по отношению к «группе риска» (уязвимому контингенту), являющейся, по своей сути, объектом эпидемиологического риска.

Группы риска формируются по различным критериям, объединенным по принадлежности к определенным классифицирующим признакам (социальный, медико-биологический, эпидемический и т.д.). Каждый из этих кластеров, в свою очередь, делится на более детальные — частные — составляющие.

И здесь следует отметить, что в основе риск-группы всегда должен быть признак, отражающий конкретную и логически обоснованную зависимость с вероятностью повышения уровня заболеваемости и/или ее следствий. При этом выявление причинно-следственных связей невозможно без анализа пространственно-временных характеристик изучаемого процесса, что в рамках исследуемого вопроса подводит нас к завершению освещения категорий эпидемиологического риска в виде двуединой общности — «время и территория риска».

Объединенное представление понятий «время риска» и «территория риска», в отличие от двух предыдущих категорий («факторы риска» и «группы риска»), сделано намеренно, с целью подчеркнуть, с одной стороны, неразрывность этих понятий, с другой — логическую подчиненность пространственно-временных характеристик объекту (группа) и инструменту (фактор) риска, занимающим приоритетное место в иерархическом порядке категорий рискологии [17].

Установление времени риска является весьма сложной прагматической задачей, решение которой в эпидемиологических исследованиях опирается на оценку временных интервалов повышенной заболеваемости разной протяженности — от нескольких дней (вспышечная заболеваемость) и месяцев (сезонные инфекции) до многолетних периодов («пожизненные» заболевания или «медленные» инфекции) и связано, как правило, со случайными и/или циклическими проявлениями эпидемического процесса.

Следует также отметить, что наряду с установлением времени высокого риска существенное прогностическое значение имеет и выявление периода минимального риска, позволяющее при их сравнительном анализе разрабатывать и проводить эффективные профилактические и противоэпидемические мероприятия. Однако указанный подход не нашел пока широкого распространения в противоэпидемической практике.

Переходя к категории «территория риска», отметим, что по принципу распространения все болезни можно разделить на повсеместные (убиквитарные) и эндемичные. Однако, как для тех, так и для других болезней характерно неравномерное территориальное распределение уровней заболеваемости, что требует выделения зон «неблагополучия», т.е. территорий риска. Такие территории

могут варьировать от континентов до отдельных районов и населенных пунктов, и чем меньше размер этой территории, тем выше достоверность ее выделения как территории риска. Следует также отметить, что в эпидемиологических исследованиях принято выделять зоны риска как по географическому, так и административно-территориальному принципу.

Завершая описание территорий риска, отметим следующее важнейшее обобщенное положение: характеристика пространственного выделения риска невозможна без одновременной расшифровки причин и конкретных проявлений эпидемиологического неблагополучия (факторы риска, группы уязвимого контингента, неблагополучные временные периоды), так как только комплексный риск-анализ определяет адекватную оценку развития неблагоприятной ситуации на изучаемой территории.

Виды эпидемиологического риска

Многоаспектность понятия «эпидемиологический риск» во многом способствовала тому, что на популяционном и клиническом уровнях обобщений категория «риск» во многих случаях воспринимается неоднозначно. Для минимизации таких разночтений требуется обобщение основных известных эпидемиологических рисков с их сведением в логически единую общность. В этой связи следует отметить, что систематизация (группировка) какого-либо разнопланового явления является, пожалуй, наиболее значимым «шагом» к его будущей классификации, с конечной целью обобщения и понимания изучаемой сущности, к которой в полной мере относится эпидемиологический риск.

В настоящем сообщении представлены (табл.) риски, широко используемые в популяционных исследованиях,

Таблица. Систематизация видов риска и их градация в эпидемиологии

Наименование эпидемиологического риска	Градация риска
По территориальному распространению	Локальный
	Региональный
По распределению в группах населения	Индивидуальный
	Групповой
	Распространенный
По времени возникновения	Ретроспективный
	Текущий
	Перспективный
По характеру проявления во времени	Однократный
	Систематический
	Постоянный
По принадлежности к виду заболеваемости	Контагиозный (инфекционный)
	Неконтагиозный (неинфекционный)
По роду опасности	Антропогенный (техногенный)
	Природный
	Смешанный
По источникам возникновения	Внешний (окружающая среда)
	Внутренний (организменный)

Таблица. Систематизация видов риска и их градация в эпидемиологии (*Окончание*)

Наименование эпидемиологического риска	Градация риска
По возможности предвидения	Прогнозируемый
	Непрогнозируемый
По возможности управления	Регулируемый
	Нерегулируемый
По комплексности воздействия	Простой
	Сложный
По частоте реализации	Малый
	Средний
	Высокий
По размеру возможного ущерба	Допустимый
	Критический
	Катастрофический

которые, тем не менее, могут быть весьма востребованы и при анализе на организменном уровне. В таблице также приводится краткое (наиболее общее) обоснование с оценочными критериями приведенным группам риска. И это важно, поскольку, как уже выше было отмечено, зачастую достаточно сложно разграничить некоторые виды рисков друг от друга, и они могут отражаться одновременно в разных группах (например, территориальные риски, групповые риски и риски, связанные с проявлениями заболеваемости).

По территориальному распространению следует выделить локальный и региональный риски. Первый из них связан с пребыванием человека в очаге инфекции (бытовой, организованный), а региональный риск обусловлен прежде всего границами природно-очаговых инфекционных заболеваний, классическими представителями которых являются клещевые инфекции, или границами геохимических провинций, например эндемический зоб. В эту группу следует отнести и транзитный региональный риск при крупных вспышках (эпидемиях) инфекционных заболеваний.

По распределению в группах населения целесообразно выделить индивидуальный, групповой и распространенный риски. Индивидуальный риск связан с инфекционным либо неинфекционным заболеванием, при котором отсутствуют доказательные эпидемиологические связи с другими заболевшими (спорадическая заболеваемость), групповой риск определяет вспышечная заболеваемость, а распространенный — эпидемическое ее распространение.

По времени возникновения корректно различение рисков на ретроспективные, текущие и перспективные. Анализ ретроспективных и активное выявление текущих рисков дает возможность более детального и точного прогнозирования перспективных рисков.

По характеру проявления во времени следует выделить однократный, длительный и постоянный риск. Однократный риск связан с разовым, как правило, случайным событием, например аварии в лаборатории при работе с заразным материалом, или на водопроводных сооружениях, или же заражение при случайном контакте. Длительный риск характеризует продолжительное по времени воздействие, способствующее развитию каких-либо заболеваний (курение, артериальная гипертония и др.).

Постоянный риск характерен для всего периода оценки состояния здоровья и связан с действием факторов, чаще всего природного характера. Например, температура окружающей среды (различные природные ландшафты и географические зоны), радиационный фон местности (залежи урановых руд) и др.

По принадлежности к виду заболеваемости целесообразно разделять риски, относящиеся к контагиозным и неконтагиозным болезням, что имеет значение для первичного разграничения риска заболеваемости инфекционной и неинфекционной природы. Таким образом, первые из них связаны, прежде всего, с инфекционными заболеваниями с различной степенью активности реализации инфекта, неконтагиозные риски, в свою очередь, ассоциированы с неинфекционными заболеваниями разнообразного генеза (соматические, психические и т.д.).

По роду опасности можно выделить антропогенные (в том числе техногенные), природные и смешанные риски. Антропогенные риски связаны с хозяйственной деятельностью человека, а природные риски не зависят от его деятельности. Смешанные риски представляют собой события природного характера, связанные с хозяйственной деятельностью человека (наводнение из-за прорыва возведенной дамбы, формирование антропогенного очага и др.).

По источнику возникновения риски следует разделить на внешний, связанный с наружным воздействием (окружающая природная и социальная среда) и внутренний (организменный), присущий гено- и фенотипическим особенностям макроорганизма.

По возможности предвидения выделяют прогнозируемые и непрогнозируемые риски. К прогнозируемым относятся риски, имеющие научное обоснование их проявления (циклическое и сезонное движение заболеваемости, низкий охват вакцинацией при управляемых инфекциях и др.). Непрогнозируемые риски отличаются непредсказуемостью проявления за счет форс-мажорных обстоятельств. Например, вспышечная заболеваемость при аварийной ситуации и другие подобные риски. Понятно, что вероятностная природа риска не предполагает 100%-ной реализации прогноза, ибо такой результат исключает рассматриваемое явление из категории рисков и переводит ее в разряд функциональной связи.

По возможности управления риски могут быть разделены на регулируемые и нерегулируемые, что является базисом одной из важнейших прикладных классификаций инфекционных заболеваний, а именно управляемые (с использованием вакцинопрофилактики и/или санитарно-гигиенических мероприятий) и неуправляемые заболевания, для которых не разработаны научно обоснованные профилактические мероприятия.

По комплексности воздействия следует рассматривать простой и сложный риск. Первый из них не расчленяется на отдельные подвиды. Например, риск заболевания корью невакцинированного ребенка в очаге инфекции, или риск контагиозного заболевания при моноэтиологической вспышке. Сложный риск состоит из нескольких составляющих: например, сочетанная патология при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. К указанному виду комплексного воздействия следует отнести и коморбидность, которая стала достаточно активно развиваться в инфекционной патологии, а в ее эпидемиологической ипостаси зародилась лишь в последние годы [19].

Сложный риск в большей степени характерен для неинфекционных заболеваний. Например, ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт находятся в зоне риска при артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии и курении. Эта основная триада может быть продолжена за счет избыточной массы тела, низкой физической активности, психоэмоциональных стрессов, наследственных факторов. И здесь следует отметить следующее важнейшее положение: все составляющие сложного риска взаимосвязаны и оказывают более выраженный, а то и непредсказуемый эффект.

По частоте реализации риски можно оценивать как редкие, со средней частотой и частые, для которых, в свою очередь, характерна принимаемая для каждого случая своя частота нанесения ущерба здоровью — малая, средняя и высокая.

Ну и, наконец, виды рисков **по размеру возможного ущерба** здоровью (человека, популяции) целесообразно разделить на допустимые, критические и катастрофические. Условные границы этих рисков устанавливает эпидемиолог (клиницист), если они (границы) не закреплены в регламентирующих деятельность нормативных документах.

Заключение

Одной из важнейших задач эпидемиологии, как, впрочем, и всей профилактической медицины, является минимизация (а в некоторых случаях — и ликвидация!) рисков формирования заболеваемости населения на основании системы знаний о движущих силах развития инфекционных и неинфекционных болезней. Комплексная оценка эпидемиологического риска позволяет вскрывать

причинно-следственные связи развития заболеваемости и служит основой для принятия адекватных управленческих решений в сфере эпидемиологического надзора. В связи с этим практическая и научно-исследовательская деятельность эпидемиолога неразрывно связана с формированием и оценкой гипотез о риске и соподчиненных с ним категорий (фактор риска; группа, время и территория риска), влияющих на проявления заболеваемости. Это в свою очередь свидетельствует о том, что рискология является ключевым, основополагающим направлением в эпидемиологии, а категория «риск» становится основной парадигмой этой науки.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов: Е.Д. Савилов — генерация идеи исследования, проведение поисково-аналитической работы (разделы 1, 4) и написание текста статьи; С.Н. Шугаева — генерация идеи исследования, проведение поисково-аналитической работы (разделы 2, 3) и написание текста статьи; Н.И. Брико — анализ данных литературы, проведение поисково-аналитической работы (раздел 2) и редактирование текста статьи; С.И. Колесников — анализ данных литературы, проведение поисково-аналитической работы (раздел 1) и редактирование текста статьи.

59

ЛИТЕРАТУРА

1. Казберюк Н.И., Коновалов О.Е. Медицинская рискология: современное состояние и проблемы // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. — 2009. — №3 — С. 42–47. [Kazberyuk NI, Kononov OE. Medical risk management: state of the art and problems. *Rossiiskii medikobio-logicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2009;(3):42–47. (In Russ).]
2. Матвиенко Д.А., Попова Е.В., Савинская Д.Н. *Рискология*. — Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет; 2014. [Matvienko DA, Popova EV, Savinskaya DN. *Riskologiya*. Krasnodar: Kubanskii gosudarstvennyi agrarnyi universitet; 2014. (In Russ).]
3. Иванов А.В., Данилов С.А. *Социальная рискология: философские и междисциплинарные аспекты*. — М.: Наука; 2015. [Ivanov AV, Danilov SA. *Sotsial'naya riskologiya: filosofskie i mezhdisciplinarnye aspekty*. Moscow: Nauka; 2015. (In Russ).]
4. Складенко И.А. Основные критерии рискологии как науки // *Вестник Белгородского университета кооперации, экономики и права*. — 2015. — №2 — С. 260–263. [Sklyarenko IA. The main criteria of riskology as a science. *Vestnik Belgorodskogo universiteta kooperatsii, ekonomiki i prava*. 2015;(2):260–263. (In Russ).]
5. Рягин Ю.И. *Рискология*. — М.: Издательство Юрайт; 2017. [Ryagin YuI. *Riskologiya*. Moscow: Izdatelstvo Yurait; 2017. (In Russ).]
6. Трошин А.С. Экономические риски: историко-философский подход // *Власть*. — 2014. — №12 — С. 113–117. [Troshin AS. Economic risks: the historical and philosophical analysis. *Vlast*. 2014;(12):113–117. (In Russ).]
7. Шевченко И.В., Чистяков В.В. Культура риска как движущий фактор развития рыночных отношений (на примере страхования) // *Экономика устойчивого развития*. — 2015. — №3 — С. 430–437. [Shevchenko IV, Chistyakov VV. Risk culture as a driver of market relations development (the case of insurance). *Ekonomika ustoichivogo razvitiya*. 2015;(3):430–437. (In Russ).]
8. Асхадулина Н.Н. Сущностная характеристика рискологической компетенции будущего учителя // *Проблемы современного педагогического образования*. — 2016. — №52–3 — С. 8–16. [Askhadulina NN. Essential characteristic of the riskological competence of the future teacher. *Problemy sovremennoogo pedagogicheskogo obrazovaniya*. 2016;(52–3):8–16. (In Russ).]
9. Киреев В.В. Конституционные риски: проблемы правовой и политической практики // *Конституциональное и муниципальное право*. — 2013. — №3 — С. 24–27. [Kireev VV. Constitutional risks: issues of legal and political practice. *Konstitutsionalnoe i munitsipalnoe pravo*. 2013;(3):24–27. (In Russ).]
10. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. — М.: Практическая медицина; 2007. — 512 с. [Cherkasskii BL. *Risk v epidemiologii*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2007. 512 p. (In Russ).]
11. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., и др. *Эпидемиология*. — М.: МИА; 2013. [Briko NI, Zueva LP, Pokrovskii VI, et al. *Epidemiologiya*. Moscow: MIA; 2013. (In Russ).]
12. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Общее содержание и ключевые компоненты эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // *Поликлиника*. — 2015. — №1–3 — С. 12–16. [Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. General content and key components

- of epidemiological safety of medical activity. *Poliklinika*. 2015;(1–3):12–16. (In Russ).]
13. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., и др. Эпидемиологическая безопасность — важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи // *Вестник Росздравнадзора*. — 2014. — №3 — С. 27–32. [Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Epidemiological safety is the key component for ensuring quality and safety of medical care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(3):27–32. (In Russ).]
 14. Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риском-менеджмент) // *Медицинский альманах*. — 2015. — №5 — С.22–25. [Brusina EB, Barbarash OL. Risk management of infections connected with providing medical aid (risk management). *Meditsinskii almanakh*. 2015;(5):22–25. (In Russ).]
 15. *Большой этимологический словарь русского языка* / Сост. Климова М.Е. — М.: Дом славянской книги; 2012. — 960 с. [*Bol'shoi etimologicheskii slovar' russkogo yazyka*. Compiled by Klimova ME. Moscow: Dom slavyanskoi knigi; 2012. 960 p. (In Russ).]
 16. Наумова Т.В. Методологическое значение философских категорий в понимании сущности риска // *Научный вестник МГТУ ГА*. — 2012. — №182 — С. 52–57. [Naumova TV. The methodological significance of philosophical categories in the explanation of the essence risk. *Nauchnyi vestnik MGTU GA*. 2012;(182):52–57. (In Russ).]
 17. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т.16. — №6 — С. 73–78. [Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2017;16(6):73–78. (In Russ).]
 18. Савилов Е.Д., Шугаева С.Н. Фактор риска: теория и практика применения в эпидемиологических исследованиях // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2017. — Т.22. — №6 — С. 306–310. [Savilov ED, Shugaeva SN. Risk factor: theory and practice in the application in epidemiological studies. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(6):306–310. (In Russ).]
 19. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2016. — №4 — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. The comorbidity in epidemiology — new trend in public health research. *Journal of microbiology, epidemiology, and immunobiology*. 2016;(4):66–75. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Шугаева Светлана Николаевна**, д.м.н., доцент [*Svetlana N. Shugaeva*, MD, PhD, assistant professor]
 Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1 [address: 1, krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia];
 тел.: +7 (3952) 24-38-25, e-mail: shugaeva_s@mail.ru, SPIN-код: 7832-3653, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

Савилов Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор [*Evgeniy D. Savilov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: savilov47@gmail.com,
 SPIN-код: 1057-7837, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Nikolay I. Briko*, MD, PhD, Professor];
 e-mail: briko@lmsmu.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor];
 e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, SPIN-код: 3430-2802, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

И.И. Дедов^{1, 2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва Российская Федерация

Персонализированная медицина

Внедрение доказательной медицины в конце XX века сохранило множество жизней, позволив надежно отсеивать лженаучные и опасные методы. Врачебное сообщество получило доступ к взвешенным «стандартам» лечения распространенных заболеваний. К сожалению, за широту охвата этот алгоритмический подход платит низкой специфичностью рекомендаций. В данной работе обоснованы необходимость и своевременность следующего шага — перехода от широких клинических обобщений к работе с индивидуальными особенностями пациента. Обсуждение открывается вынужденной критикой современного состояния клинической медицины, страдающей от экономической неэффективности и низкой точности фармакотерапии. По данным референсного агентства FDA, до 75% пациентов не отвечает на медикаменты, что вселяет большую тревогу и требует смены главенствующей парадигмы. Далее мы переходим к научно-технологическим предпосылкам персонализированного врачевания, уделяя особое внимание достижениям молекулярной генетики и ценности генетического консультирования. Мы также касаемся вопросов полногеномного секвенирования и стремительно развивающихся постгеномных методов. С учетом международного опыта мы рассматриваем организационные и методологические трудности, а также способы их преодоления на пути к персонализации медицины. Ключевые тезисы иллюстрируются примерами из клинической практики НИИЦ эндокринологии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, трансляционная медицина, доказательная медицина, здравоохранение, социально-значимые заболевания, эндокринология.

(Для цитирования): Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник РАМН. 2019;74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108)

Актуальность

В современных условиях актуально создание новой парадигмы медицинской науки, направленной на прогнозирование развития, доклиническую диагностику патологических состояний и персонализированный подход к лечению пациентов. Принципиальными отличительными характеристиками данной концепции должны быть применение передовых технологий и создание на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих максимально эффективную и безопасную тактику с целью сохранения и улучшения здоровья. В этой связи в академических кругах и среди практикующих врачей все чаще обсуждаются новые термины для обозначения наилучшей медицинской практики: «медицина доказательная», «медицина персонализированная», «медицина трансляционная». Предполагается, что в долгосрочной перспективе

эти взаимоопыляемые плоскости составят единый облик модернизированной медицины, направленной на улучшение качества жизни людей.

Термин «доказательная медицина» введен в 1991 г. [1] и определяется как «подход к медицинской практике, при котором решения о профилактических, диагностических и лечебных мероприятиях принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению» (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). При этом принцип доказательности применяется на всех уровнях принятия решений — от практикующего врача, назначающего лечение, до организаторов здравоохранения, определяющих стратегию дальнейшего развития отрасли.

Стремительное внедрение концепции доказательной медицины в клиническую практику обеспечило врачам

Ivan I. Dedov^{1, 2}¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Personalized Medicine

Evidence-based medicine at the end of the 20th century saved many lives, allowing us to reliably screen out pseudoscientific and dangerous methods. The medical community has gained access to weighted “standards” for treating common diseases. Unfortunately, this algorithmic approach pays for the breadth of coverage with low specificity of recommendations. In this article, the necessity and timeliness of the next step - the transition from broad clinical generalizations to working with the individual characteristics of the patient - are substantiated. The discussion opens with a forced criticism of the current state of clinical medicine, which suffers from economic inefficiency and low accuracy of pharmacotherapy. According to the FDA reference agency, up to 75% of patients do not respond to medications, which is very alarming and requires a change in the dominant paradigm in medicine. Next, we turn to the scientific and technological prerequisites of personalized healing, focusing on the achievements of molecular genetics and the value of genetic counseling. We also deal with issues of genome-wide sequencing and rapidly developing post-genomic methods. Taking into account international experience, we consider organizational and methodological difficulties, as well as ways to overcome them on the way to personalization of medicine. Key points of the article are illustrated by case reports from the clinical practice of the Endocrinology research centre (Moscow).

Key words: personalized medicine, translational medicine, evidence based medicine, healthcare, socially significant diseases, endocrinology.

(For citation): Dedov I.I. Personalized Medicine. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108)

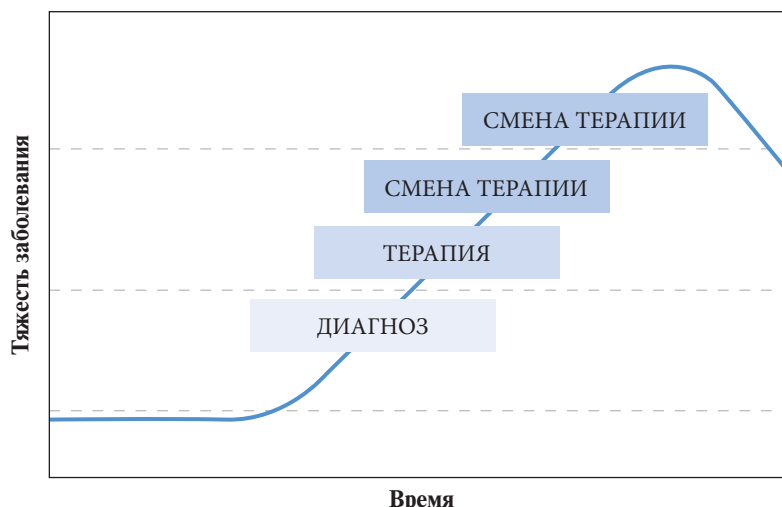


Рис. 1. Типичный алгоритм диагностики и лечения болезни по современным стандартам

возможность выбора наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с учетом результатов рандомизированных клинических исследований.

Речь идет о многолетней, по истине гигантской аналитической работе врачей, математиков, экономистов, социальных работников, организаторов здравоохранения, включая Всемирную организацию здравоохранения, — работе по анализу колоссального массива накопленных клинических данных о той или иной болезни.

На национальных и международных конгрессах специалистов, скажем, кардиологов или эндокринологов, принималось решение о конкретном «Протоколе» или «Стандарте», в которых подробно расписывался ход диагностического поиска, выбор методов лечения с возможными вариантами в зависимости от стадии заболевания, осложнений и т.д.

В мировой медицине произошла глобализация (!), т.е. *принципиальное межпланетарное понимание, как лечить* ту или другую усредненную болезнь.

Фарминдустрия быстро предложила всем странам и континентам оборудование и расходные материалы для определения, например, маркеров крови, и сегодня в любой клинике получают на руки бланки анализов, где справа отдельной колонкой обозначены *условно нормальные*

международные значения этих маркеров (эритроцитов, мочевины и т.д.). При этом мы понимаем, что жителей Африки, Японии, Якутии, Чукотки, Таити и ряда других территорий невозможно «втиснуть» в эти нормальные показатели! Мы все и «каждый из нас» в отдельности исключительно индивидуальны. Индивидуальны по генетике, по организации нервной, эндокринной, иммунной и других систем. На каждого из нас оказывает влияние множество различных эпигенетических факторов. Реакции адаптации каждого из нас на стрессовые факторы разные, и когда случается болезнь, то каждый из нас переносит такое экстремальное состояние по-разному, с разным исходом и последствиями. Поэтому сегодняшние «Протоколы» и «Стандарты» можно сравнить с колеей, по которой можно «продвигаться» к болезни (не к больному!), к ее шаблону, к диагнозу и вариантам лечения. Такая «колея» гарантирует меньше ошибок как для начинающего врача, так и для университетского профессора.

На рис. 1 показан типичный алгоритм диагностического поиска и терапии болезни по современным стандартам.

На рис. 2 представлен оптимальный вариант персонализированных методов, основанных на геномных предикторах и постгеномных маркерах, позволяющих,

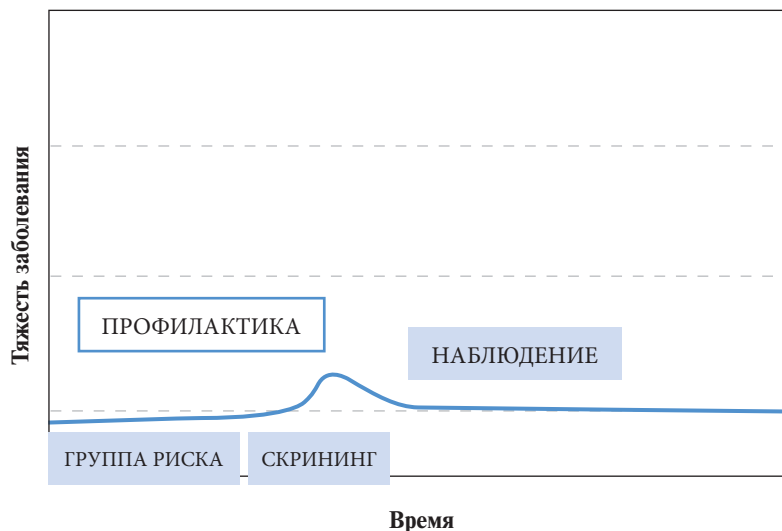


Рис. 2. Персонализированная медицина. Оптимальный алгоритм диагностики и лечения больного: прогноз рисков по генетическим предикторам и мониторинг здоровья по постгеномным маркерам

соответственно, предсказывать риски заболеваний и осуществлять мониторинг здорового пациента.

Самым простым и доступным для понимания широкому читателю примером эффективности персонализированной медицины является лечение гипертонической болезни, при которой всевозможных препаратов, средств и их комбинаций — бесчисленное множество. Лечить артериальную гипертензию сложно, часто бывает неэффективно, иногда — с фатальным исходом. Перед тем как дать лекарство, важно знать, **кто он — твой пациент**, понимает ли он риски, будет ли строго выполнять все рекомендации. Дело в том, что часто такие больные бросают в рот по таблетке 3 раза в день, хотя врач строго предупреждает, что особо опасны подъемы артериального давления ночью. Надо обязательно нормализовать ночные гипертензии, потому что мировая статистика свидетельствует о том, что ночные подъемы давления (найтпикеры) в 3–4 раза повышают смертность от инфарктов миокарда и инсультов мозга.

Однако данный подход не позволяет учитывать индивидуальные характеристики пациента [1], такие как возраст, личностные особенности, сопутствующая патология и многие другие. Как следствие, до 75% больных не отвечает на медикаментозное лечение, у многих развиваются побочные эффекты (до 2,2 млн человек в год в США), в том числе с летальным исходом (более 100 тыс. смертей в год в США) [2]. Таким образом, концепция «один препарат для лечения всех больных с данным заболеванием» в настоящее время неприемлема [3]. В поисках решения возникшей проблемы мысли исследователей по всему миру обратились к персонализированной медицине.

Персонализированная медицина: оптимальный алгоритм диагностики и лечения

Впервые термин «персонализированная медицина» упоминается в 1998 г. в монографии К. Jain. Однако сама концепция индивидуального подхода к каждому пациенту существовала с самого начала развития медицины [3]. Так, Гиппократ отмечал, что «гораздо важнее знать то, какой человек болен, чем-то, чем он болен» [2]. Корифей русской терапевтической школы М.Я. Мудров также призывал «лечить не болезнь, а больного»: «Каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же».

Сегодня при введении поискового запроса «personalized medicine» в PubMed Central можно получить доступ более чем к 150 тыс. публикаций по этой теме [4]. Тем не менее среди ученых в настоящее время отсутствует четкое понимание значения термина «персонализированная медицина» [5, 6].

Согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США [7], персонализированная медицина подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение. Профилактическое или терапевтическое лечение можно затем использовать для тех, кому оно принесет пользу, экономия расходы и избавляя от побочных эффектов тех, кому это лечение не принесет пользы».

Консультативная группа Европейского союза «Горизонт 2020» определяет персонализированную медицину как «модель медицины, использующую характеристику

фенотипов и генотипов (т.е. молекулярный профиль, медицинскую визуализацию, данные об образе жизни) индивидуумов для разработки правильной терапевтической стратегии для нужного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеваниям и/или для своевременной и целенаправленной профилактики» [8].

Согласно данным S. Schleidgen и соавт., которые провели анализ 683 статей, включающих определение персонализированной медицины, основной целью данного подхода является «улучшение стратификации и сроков оказания медицинской помощи путем использования биологической информации и биомаркеров на уровне молекулярных сигнальных путей, генетики, протеомики, а также метаболомики» [5].

Таким образом, фундаментом персонализированной медицины является именно молекулярная медицина — одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной науки. Настоящим прорывом в данной области знаний стала расшифровка генома человека в 2003 г. в рамках успешной реализации международного научно-исследовательского проекта «Геном человека» (The Human Genome Project, HGP). Глобальное значение результатов этого масштабного исследования неоспоримо — оно позволило открыть новые горизонты медицинской науки. В частности, идентификация всех генов человека и их регуляторных участков позволяет получить важную информацию для понимания молекулярной основы заболеваний. Секвенирование человеческого генома также способствует пониманию молекулярных механизмов действия лекарственных препаратов и идентификации новых таргетов, а также развитию фармакогеномики (изучающей особенности действия фармакологических препаратов с учетом уникального набора генов индивида) [3]. Более того, использование результатов генетических исследований позволит значительно сократить расходы, связанные с проведением клинических испытаний лекарственных препаратов [9].

С развитием персонализированной медицины, основанной на достижениях фундаментальной науки, возникает потребность во внедрении полученных знаний в клиническую практику [6]. Этим задачам отвечает трансляционная медицина — процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине. Трансляционная медицина предусматривает 4 фазы:

- трансляционная фаза 1 включает доклинические испытания и I–II фазы клинических исследований;
- трансляционная фаза 2 включает III и IV фазы клинических исследований, наблюдательные исследования, а также анкетирование;
- трансляционная фаза 3 оценивает возможности нового продукта в реальной клинической практике;
- трансляционная фаза 4 в случае успешной реализации первых трех фаз ставит своей целью внедрение результатов перспективных клинических исследований в систему здравоохранения [3].

Несомненно, для клинической практики полученные данные имеют огромное значение, так как предоставляют возможность определения индивидуального риска развития той или иной патологии. Представим, как в будущем может быть изложен анамнез конкретного пациента, если здравоохранение пойдет по пути персонализированной медицины. Предположим, в 18 лет во время диспансеризации установлено, что дядя пациента умер от острого инфаркта миокарда в молодом возрасте. При секвениро-

вании выявлены три гена, которые связаны с сердечно-сосудистой патологией, в связи с чем составлена персональная программа профилактики — даны рекомендации по питанию, изменению образа жизни, медикаментозной коррекции. При обращении за медицинской помощью в 75 лет с жалобами на мышечные боли пациенту, с учетом в том числе особенностей генотипа, ставится диагноз — острый инфаркт миокарда. На основании результатов генетического анализа назначается эффективное персонализированное лечение.

Каков же типичный сценарий на современном этапе? История начинается одинаково — все тогда же, во время диспансеризации в 18 лет. Однако опрос проводится поверхностно, наследственный анамнез не уточняется. Секвенирование генома, если и предлагается пациенту (в лучшем случае), воспринимается им как вымогательство. В итоге отсутствует возможность индивидуальной оценки риска развития патологии, в связи с чем даются лишь общие рекомендации по образу жизни и питанию. Далее пациенту предстоит пройти по трудной дороге жизни: к 30 годам у него развивается артериальная гипертензия, назначенная терапия вызывает побочные эффекты, поэтому самостоятельно отменяется больным. В конечном счете, он точно так же обращается за медицинской помощью с жалобами на мышечные боли, однако в гораздо более молодом возрасте (приблизительно в 45 лет). Из-за отсутствия знаний о генетических особенностях больного врачи назначают ему патогенетически необоснованное лечение анальгетиками. Через сутки пациент поступает в реанимацию с кардиогенным шоком и умирает.

Таким образом, главным идеологическим положением персонализированной медицины является индивидуальный подход к каждому пациенту путем стратификации рисков и профилактики. Также в задачи новой концепции входит прогнозирование ответа на терапию различными препаратами. Наличие у клиницистов такой ценной информации позволяет им разработать персонализированную стратегию лечения [3]. В частности, в настоящее время обсуждается возможность применения в клинической практике ДНК-микрочипов, которые позволяют провести секвенирование генов за короткое время. Использование данной технологии перспективно, например, для анализа полиморфизма генов ферментов цитохрома P450 (*CYP2D6* и *CYP2C19*), которые участвуют в метаболизме примерно 25% современных препаратов. Внедрение метода позволит клиницистам назначать индивидуальную дозу лекарственного средства в соответствии с результатами генетического тестирования [3].

На первый взгляд, медицина персонализированная противопоставляется медицине доказательной. Но, несмотря на кажущуюся несовместимость данных концепций, наилучшим является их интеграция в интересах пациента. Так, в каждом конкретном случае решение необходимо принимать на основании доказательств, полученных в ходе исследований, но обязательно с учетом индивидуальных особенностей больного.

Также создается ложное впечатление о непременном увеличении затрат на сферу здравоохранения при внедрении всех инновационных технологий, отвечающих задачам персонализированной медицины. Однако в действительности стоимость оказания медицинской помощи только уменьшится. Так, применение генетического теста для коррекции дозы варфарина позволит предотвратить 17 тыс. случаев инсульта и 85 тыс. случаев сильных кровотечений ежегодно, сэкономив при этом 1,1 млрд долларов США. Согласно данным другого исследования, оценка

мутационного статуса гена *KRAS* позволила бы сократить расходы на проведение анти-EGFR терапии у больных метастатическим колоректальным раком на 600 млн долларов США в год [9].

Приведем пример из собственной клинической практики, который наглядно демонстрирует целесообразность применения персонализированного подхода не только для улучшения качества жизни и уменьшения смертности, но и для существенной экономии финансовых средств.

Клинический случай 1

Пациент К., 76 лет, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу критической ишемии левой нижней конечности с развитием гангрены пальца и флегмоны левой стопы. Больной длительное время (с 55 лет) страдал артериальной гипертензией (с максимальным подъемом артериального давления до 180/120 мм рт.ст.) и сахарным диабетом 2-го типа (выявлен в 67 лет); в 61 год перенес острый инфаркт миокарда. Также из анамнеза известно, что в 71 год в связи с критической ишемией правой нижней конечности проведена тромбэктомия из правой поверхностной бедренной артерии. Тогда же впервые выявлена аневризма инфраренального отдела аорты; кроме того, диагностировано наличие хронической болезни почек на фоне мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита и стенозов почечных артерий (в 2010 г. выявлена сморщенная левая почка). Из сопутствующих заболеваний имели место постоянная форма фибрилляции предсердий и полная блокада левой ножки пучка Гиса. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтверждены наличие аневризмы брюшного отдела аорты с максимальным диаметром 84 мм и массивным пристеночным тромбозом, стенозы устьев почечных артерий (90% слева и 70–80% справа), а также окклюзии в проксимальных третях обеих поверхностных бедренных артерий и недостаточное коллатеральное контрастирование подколенных и артерий голени. В связи с развитием флегмоны левой стопы и нарастанием клинических проявлений интоксикации проведены вскрытие гнойника и ампутация 3-го пальца левой стопы. Кроме того, пациенту одновременно выполнены коронарография (выявлено многососудистое поражение коронарных артерий), а также эндоваскулярная реконструктивная операция на трех сосудистых бассейнах: стентирование артерии единственной функционирующей правой почки, эндопротезирование аневризмы брюшного отдела аорты, баллонная ангиопластика и стентирование артерий левой нижней конечности. После восстановления кровотока в левой нижней конечности под спинномозговой анестезией в два этапа проведены хирургические обработки раневого дефекта и ампутация 1–5 пальцев с резекцией головок плюсневых костей. В заключение выполнена трансметатарзальная резекция с одномоментным пластическим закрытием раны местными тканями [10].

Представленный клинический случай тяжелого течения сахарного диабета и мультифокального атеросклероза требовал интегрированного подхода и совместной работы эндокринологов, кардиологов, специалистов по гнойной хирургии и рентгенэндоваскулярных хирургов в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Общая стоимость лечения пациента К. составила 1 млн рублей. Вместе с тем в современных условиях внедрение персонализированной медицины позволило бы предупредить развитие тяжелых осложнений основного заболевания и, соответственно, сократить расходы на их лече-

ние. Так, по данным Национального исследовательского института генома человека США, стоимость секвенирования генома в июле 2017 г. составила всего 1121 доллар! Для сравнения, стоимость секвенирования человеческого генома в рамках HGP составляла от 500 млн до 1 млрд, а еще в 2001 г. — около 95 млн долларов США. Далее благодаря революционным достижениям в генетике и переходу от секвенирования по методу Сэнгера и капиллярного метода к параллельному секвенированию удалось существенно сократить расходы на проведение одного исследования [11, 12]. Более того, стоимость полногеномного анализа продолжает падать [11–13]. Одновременно происходит значительное увеличение количества получаемой информации на одном приборе: если в 1980 г. этот показатель составлял 10 килобит, то в последующие 30 лет он возрос до 1 млрд! Таким образом, уже сейчас нам открываются широкие возможности по внедрению достижений геномики в клиническую практику!

Персонализированная медицина и генетическое консультирование

Генетическое консультирование является неотъемлемой частью персонализированной медицины. С учетом индивидуальных особенностей пациента, таких как возраст манифестации заболевания, особенности клинического течения и других признаков, проводятся анализ и уточнение:

- 1) спектра необходимых генетических тестов и последовательности их выполнения;
- 2) прогноза генетически детерминированного заболевания и вероятности развития сопутствующей патологии;
- 3) риска развития заболевания у членов семьи, в том числе риск рождения ребенка с данным заболеванием.

На основании полученных данных определяется оптимальный алгоритм ведения пациентов и членов их семей. Рассмотрим клинические примеры, иллюстрирующие важную роль генетического консультирования в современной медицине.

Как известно, большинство аденом гипофиза спорадические, однако, по последним данным, до 5% опухолей являются наследственными. В частности, в литературе описано более 200 семей с изолированными семейными аденомами гипофиза (familial isolated pituitary adenomas, FIPA). Около 15–20% FIPA-семей имеют мутации в гене *AIP*, кодирующем белок арилуглеводородного рецептора. В настоящее время известно более 50 мутаций *AIP* различного характера. Семьи с мутациями в данном гене обычно имеют характерный фенотип, который отличается от варианта с отсутствием мутаций [14]. Так, у *AIP*-позитивного пациента FIPA-семьи заболевание развивается в более раннем возрасте по сравнению с членами семьи, не имеющими мутации [15]. При этом наиболее часто (в 85%) встречаются соматотропиномы или соматопролактиномы, у 10% пациентов обнаруживается пролактинома и у 5% — неактивная аденома. Кроме того, наличие мутации в гене *AIP* во многих случаях ассоциировано с большими размерами опухоли и экстракселлярным распространением. Клинически такие формы заболевания характеризуются агрессивным течением и резистентностью к проводимому комплексному лечению [14].

Для иллюстрации изложенных данных представляется целесообразным привести клиническое наблюдение наиболее яркого случая FIPA из практики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Клинический случай 2

Пациент Д., 1977 года рождения, считает себя больным с 14 лет, когда стал отмечать быстрое увеличение роста (на момент последнего обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» — 202 см). У больного диагностировано наличие акрогигантизма, макроаденомы гипофиза размером 32×24×26 мм с распространением в кавернозные синусы, в связи с чем проводились лучевая терапия, трансназальная аденомэктомия, а также медикаментозное лечение аналогами соматостатина и агонистами рецепторов к дофамину в различных комбинациях. Однако на этом фоне снижения гормональной активности не зафиксировано (максимальный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 695,9 нг/мл, соматотропный гормон — более 50 нг/мл). Принимая во внимание отсутствие снижения гормональной активности на фоне ранее проводимой терапии, рассматривается вопрос об индивидуальном подходе к лечению пациента — назначении антагониста рецепторов гормона роста Пегвисоманта. Кроме того, с учетом всех клинических (молодой возраст, агрессивное поведение опухоли) и анамнестических (при подробном анализе генеалогического дерева семьи выявлено наличие аденомы гипофиза у двух родственников пациента) данных предположен наследственный характер заболевания. Молекулярными методами обнаружена точечная нонсенс-мутация (с.783C>G, p.Y261X) в 5-м экзоне гена *AIP*. Установлено, что носителями мутации являются сестра пациента с микропролактиномой гипофиза (диагноз установлен в 18 лет), а также отец и тетя по отцовской линии (без клинических признаков заболеваний гипоталамо-гипофизарной области). Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о необходимости скрининга мутаций гена *AIP* у пациентов с аденомами гипофиза с дебютом в молодом возрасте с целью определения прогноза и выбора рациональной терапии [16].

Ярким примером реализации принципов персонализированной медицины в клинической практике является определение тактики в отношении профилактической тиреоидэктомии у детей пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа. При принятии решения об оптимальных сроках выполнения хирургического вмешательства при наследственном медуллярном раке щитовидной железы и его объеме (изолированная тиреоидэктомия или в сочетании с центральной лимфодиссекцией) необходим мультидисциплинарный подход с участием хирургов и педиатров-эндокринологов. С одной стороны, при отсроченной тиреоидэктомии существует риск метастазирования. Однако не следует забывать об осложнениях и последствиях хирургического вмешательства в детском возрасте (более высокий риск послеоперационного гипопаратиреоза по сравнению со взрослыми, а также низкий уровень компенсации при терапии послеоперационного гипотиреоза).

В эпоху отсутствия возможности проведения анализа ДНК диагноз наследственного медуллярного рака щитовидной железы устанавливался на основании определения онкомаркера кальцитонина, при этом отсутствовали общепризнанные критерии, определяющие показания к выполнению тиреоидэктомии. Известны драматические случаи, когда оперативное вмешательство выполнялось у детей без мутации в гене *RET*. В настоящее время выявлены фенотип-генотипические корреляции при наследственном медуллярном раке щитовидной железы, и в то же самое время очевидно наличие выраженной гетерогенности в возрасте манифестации и агрессивности заболевания среди членов одной семьи. Поэтому в совре-

менном понимании решающими факторами при принятии решения о проведении профилактической операции должны быть именно клинические данные, в первую очередь уровень кальцитонина сыворотки, однако обязательно принимаются во внимание и результаты генетического тестирования.

С целью создания рекомендаций по оптимальным срокам проведения профилактической тиреоидэктомии целевой группой Американской тиреоидологической ассоциации разработана классификация агрессивности медулярного рака щитовидной железы в зависимости от характера мутации *RET*. Выделяют три группы риска: самый высокий (категория АТА-HST) — при мутации в кодоне М918Т; высокий (категория АТА-Н) — при мутации в кодонах С634 и А883F; умеренный (категория АТА-MOD) — при мутациях в других кодонах. Тактика ведения пациентов определяется индивидуально, в зависимости от данных клинико-лабораторного и инструментального обследования и известной генетической аномалии. В частности, у лиц, относящихся к категории АТА-HST, развивается агрессивный рак, поэтому тиреоидэктомия должна быть выполнена как можно раньше — в первые годы или даже первые месяцы жизни. При отсутствии подозрительных лимфатических узлов вопрос о центральной лимфодиссекции решается на основании возможности идентификации околотитовидных желез с последующим их сохранением или аутотрансплантацией. Детям с высоким риском (категория АТА-Н) показано ежегодное обследование, включая ультразвуковое исследование шеи и измерение концентрации кальцитонина, начиная с возраста 3 лет. Тиреоидэктомия выполняется в возрасте 5 лет или ранее на основании выявления повышенного уровня кальцитонина. Центральная лимфодиссекция проводится у детей с концентрацией кальцитонина более 40 пг/мл или при наличии метастазов в лимфатические узлы. У пациентов, относящихся к категории АТА-MOD, в типичных случаях наименее агрессивный медулярный рак щитовидной железы может развиваться и в более позднем возрасте. Регулярное обследование, включая ультразвуковое исследование шеи, определение концентрации кальцитонина, рекомендуется с возраста 5 лет. Проведение тиреоидэктомии показано в детстве или раннем взрослом возрасте на основании выявления повышенной концентрации кальцитонина. Однако, по решению родителей, операция может быть выполнена в возрасте 5 лет [17].

Другой иллюстрацией индивидуального подхода к обследованию больных с эндокринопатиями является протокол поиска мутаций при феохромоцитоме и параганглиоме. Более 1/3 всех пациентов с данными заболеваниями имеют наследственные мутации, поэтому необходимость генетического исследования должна быть оценена для каждого больного. Учитывая высокую стоимость, тотальный скрининг всех точек возможных мутаций нецелесообразен: исследование должно выполняться по определенному алгоритму, основанному на клинических, топических, лабораторных и анамнестических данных конкретного пациента. При наличии характерной клинической картины проводится целевое генетическое тестирование (например, в случае сочетания феохромоцитомы с медулярным раком щитовидной железы показан поиск мутаций в гене *RET*). Во всех остальных случаях обследование проводится по определенному алгоритму. В частности, пациентам с вненадпочечниковой параганглиомой первично необходимо исключать весь спектр *SDH*-мутаций, при метастатическом поражении — мута-

цию *SDHB*. Последовательность генетических исследований при надпочечниковой локализации определяется типом секреции опухоли. Пациентам с преимущественным метанефриновым типом в первую очередь проводится секвенирование гена *RET*, при отрицательном результате исследуются гены *TMEM127* и *MAX*. В случае преимущественного повышения концентрации норметанефринов выполняется поиск мутаций гена *VHL*, далее — в генах *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *MAX*. Феохромоцитомы надпочечников с дофаминовым типом секреции является показанием к исключению *SDH*-мутаций [18].

Актуальным вопросом в современной клинической практике является возможность прогнозирования развития заболевания и его осложнений, а также эффективности медикаментозного воздействия с использованием генетических маркеров. Данная стратегия направлена на оценку индивидуального генетического риска с целью последующей разработки дифференцированного подхода к профилактике и адаптированного лечения заболевания и его осложнений. В настоящее время получены многообещающие результаты ряда исследований в отношении генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к развитию широко распространенных заболеваний, представляющих собой медико-социальную проблему, в частности к сахарному диабету 2-го типа. Современной науке известно около 40 генов, ассоциированных с данным заболеванием. При этом в зависимости от ведущего патогенетического механизма в развитие сахарного диабета 2-го типа могут вносить вклад разные гены, определяющие синтез и секрецию инсулина или чувствительность к данному гормону тканей. К первой группе относятся гены *CDKAL1*, *CDKN2A* и *CDKN2B*, которые регулируют циклинзависимые киназы, ответственные за пролиферацию β -клеток поджелудочной железы [19–21] (таким образом, развитие сахарного диабета 2-го типа при полиморфизмах данных генов опосредовано уменьшением массы β -клеток, однако не исключаются и другие механизмы [22]). Также к этой категории можно отнести *TCF7L2* — ген транскрипционного фактора 7, который является составной частью Wnt-сигнального пути, задействованного в регуляции механизмов роста, развития и функционирования β -клеток. Так, полногеномное сканирование генов 1924 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 2938 здоровых людей выявило строгую ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2* с предрасположенностью к заболеванию [20]. При этом риск развития сахарного диабета 2-го типа повышается при носительстве аллеля *T* и генотипа *TT* (отношение шансов, odds ratio, OR, равное 1,51 и 2,47 соответственно) и уменьшается при носительстве аллеля *C*, генотипов *CT* и *CC* (OR 0,66; 0,73 и 0,80 соответственно) [21]. Еще одним генетическим маркером, определяющим предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа, является локус *rs5219* гена субъединицы Kir6.2 канала для транспорта ионов калия *KCNJ11* [19–21]. При этом риск развития заболевания увеличивается при носительстве аллеля *Lys* и генотипа *Glu/Lys* и *Lys/Lys* (OR 1,35; 1,07 и 1,53 соответственно) и уменьшается при носительстве аллеля *Glu* и генотипа *Glu/Glu* (OR 0,74 и 0,63 соответственно) [21]. Также нарушение секреции инсулина может быть ассоциировано с полиморфным маркером *rs10830963* гена рецептора к мелатонину *MTNR1B* [19, 23–25]. При этом носительство аллеля *G* является фактором риска сахарного диабета 2-го типа, однако вероятность развития заболевания также зависит от циркадианного ритма [25]. С другой стороны, предрасположенность к сахарному диабету 2-го

типа может быть обусловлена инсулинорезистентностью, например вследствие ожирения (у лиц с вариантами гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани *FTO*) [19, 20, 26]. В ряде случаев развитие инсулинорезистентности связано с нарушением действия гормона, в частности на уровне сигнального пути его рецептора (варианты гена *IRS1* — субстрата инсулинового рецептора 1) [19, 27]. Также при резистентности к инсулину выявлен полиморфизм *rs1801282* гена *PPARG2* (рецептора, активируемого пролифератором перексисом типа $\gamma 2$): риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличен у носителей аллеля *A* (OR 1,50) и понижен у носителей аллеля *C* (OR 0,67) [21].

Кроме того, необходимо отметить, что предрасполагающие генетические факторы могут различаться в зависимости от популяции. Так, в русской популяции основную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа играют гены, влияющие на уровень синтеза и секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы (*KCNJ11*, *TCF7L2*, а также ген рецептора к сульфонилмочевине *ABCC8* и ген трансмембранного переносчика цинка *SLC30A8*). В то же время гены, определяющие пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (*PPARG2*, а также гены адипонектина *ADIPOQ* и рецепторов к адипонектину *ADIPOR1* и *ADIPOR2*), в гораздо меньшей степени ассоциированы с развитием заболевания [21].

В настоящее время также изучаются полиморфные маркеры генов-кандидатов для определения наследственной предрасположенности к развитию осложнений основного заболевания. В частности, многовариантный анализ комбинаций генотипа генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, ангиотензиногена *AGT*, рецептора 1-го типа к ангиотензину II *AT1R* и альдостерон-синтазы *CYP11B12*) позволил идентифицировать генетические паттерны, которые увеличивают или, наоборот, уменьшают риск развития хронической болезни почек при эссенциальной гипертензии. Аналогичные исследования проведены и при сахарном диабете: в частности, продемонстрировано, что *II* полиморфизм гена *ACE* ассоциирован с более низким (на 22%) риском развития нефропатии по сравнению с *ID* и *DD* вариантами (полиморфизм данного гена обусловлен наличием (*I*) или отсутствием (*D*) вставки мобильного крупноразмерного элемента *Alu*). Кроме того, знание варианта полиморфизма гена *ACE* позволяет выработать оптимальную тактику в отношении нефропротекции при сахарном диабете 1-го типа. Так, по данным рандомизированного проспективного исследования EURODIAB, включившего 530 пациентов с нормо- или микроальбуминурией, прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в течение 2 лет приводил к снижению альбуминурии на 51,3% по сравнению с плацебо у больных с генотипом *II*. При этом в группах с генотипом *ID* и *DD* данный показатель составил 14,8 и 7,7% соответственно. Таким образом, идентификация полиморфизма гена *ACE* позволит оптимизировать и индивидуализировать фармакотерапию у пациентов с хронической болезнью почек и сократить расходы на лечение [28].

Негенетические параметры персонализации лечения

Следует подчеркнуть, что индивидуальный подход к выбору тактики лечения пациентов ни в коем случае

не ограничивается возможностями молекулярной медицины. Безусловно, учитываются клинические данные, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований. Конкретным примером могут служить разработанные Российской ассоциацией эндокринологов терапевтические цели при сахарном диабете — показатели углеводного и липидного обмена, а также артериального давления. Так, персонализированный выбор целевых значений гликированного гемоглобина определяется возрастом больного, ожидаемой продолжительностью жизни, наличием тяжелых осложнений и риском тяжелой гипогликемии. Также могут учитываться и другие факторы — мотивация, приверженность к лечению, уровень образования и т.д. [29]. Выбор индивидуальной цели лечения позволяет клиницистам в каждом конкретном случае придерживаться наиболее оптимальной тактики ведения пациентов, максимально эффективной для предупреждения тяжелых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета и одновременно максимально надежной в отношении опасных гипогликемических состояний.

Другим примером персонализированного лечения является выбор антигипертензивной терапии с учетом варианта суточного ритма артериального давления. Выделяют 4 типа кривых в зависимости от величины суточного индекса, отражающего изменение уровня ночного артериального давления по сравнению с дневным: «диппер» (снижение на 10–19%), «нон-диппер» (снижение на 0–9%), «овер-диппер» (снижение на 20% и более) и «найт-пикер» (повышение). Согласно результатам исследования Ohasama, риск сердечно-сосудистой смертности у «овер-дипперов», «нон-дипперов» и «найт-пикеров» повышен и составляет 1,24; 1,21 и 2,31 соответственно по сравнению с «дипперами», имеющими благоприятный прогноз. Таким образом, необходим индивидуальный подход при выборе лечения с целью предупреждения как ночной гипертензии, так и гипоперфузии сердца и головного мозга вследствие чрезмерного снижения артериального давления [30].

Начало пути к персонализированной медицине

Несмотря на расшифровку генома человека, механизмы, посредством которых развиваются те или иные патологии, до сих пор неизвестны. Поэтому в 2010 г., после успешного завершения HGP, был официально запущен новый масштабный проект «Протеом Человека» (The Human Proteome Project, HPP), который ставит своей целью изучить локализацию, функцию и взаимодействие с другими биомолекулами всего набора белков организма. Данная задача еще более глобальна, чем расшифровка генома, т.к. на основе 20 300 протеинкодирующих генов путем рекомбинации ДНК, альтернативного сплайсинга первичных транскриптов и многочисленных посттрансляционных модификаций происходит бисинтез примерно миллиона различных изоформ белков. На основании полученных данных будет создана так называемая протеомная карта, на которой предполагается отразить белки, кодируемые локусами всех генов человека. Более того, планируется изучение ассоциации протеомного профиля с различными патологическими состояниями. Результаты этого фундаментального исследования будут в дальнейшем использованы для создания новых диагностических, прогностических, терапевтических и превентивных ме-

дицинских технологий [31]. В частности, расшифровка протеома позволит выявить биомаркеры, специфичные в отношении тех или иных заболеваний для создания методов ранней диагностики [32].

Россия наряду с другими странами (США, Франция, Швеция и т.д.) является участницей проекта HPP [31, 33]. Группы ученых из каждого государства изучают белки, кодируемые генами отдельной хромосомы (так, в РФ составляется протеомная карта 18-й хромосомы). Из 513 генов 18-й хромосомы 285 кодируют около 30 тыс. белков, связанных с развитием более 350 заболеваний, в том числе шизофрении, диабета, гепатита В, колоректального рака, ревматоидного артрита и многих других.

Уже сейчас молекулярная генетика является неотъемлемой частью здравоохранения. Так, в России ежегодно проводится свыше 20 тыс. процедур молекулярной диагностики, в том числе более 1000 хромосомных болезней и свыше 300 наследственных синдромов и болезней обмена веществ.

В наши дни особенно актуальна предимплантационная диагностика, которая позволяет выявить генетические аномалии на самых ранних стадиях развития эмбриона. Проведение такого исследования актуально, например, при наличии у родителей известных генетических заболеваний, при многократных самопроизвольных прерываниях беременности или при рождении в семье больного ребенка. Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий и предимплантационной диагностики дает таким людям возможность иметь здоровых детей [34–36].

В настоящее время известно около 5 тыс. форм моногенных заболеваний, их распространенность в популяции составляет до 2–4%. К этой группе относятся β -талассемии, гемофилия А, фенилкетонурия и многие другие. Современные технологии позволяют предупредить рождение детей с этими заболеваниями: с этой целью во время процедуры экстракорпорального оплодотворения с помощью метода полимеразной цепной реакции отбираются эмбрионы без известного генетического дефекта для последующего переноса в полость матки [34].

Кроме того, актуальна преимплантационная диагностика хромосомных заболеваний, которые обусловлены изменением числа или структуры хромосом (например, синдрома Ди Джорджи или синдрома Дауна). С этой целью в настоящее время применяется метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), позволяющий оценить хромосомный статус и исключить анеуплоидию и другие хромосомные аберрации [35, 36].

Не менее важным направлением является определение предрасположенности к полигенным заболеваниям, которые ввиду своего многообразия (свыше 10 тыс. форм) и высокой распространенности (пациенты с данной патологией занимают около 25% всех больничных коек) имеют большое медико-социальное значение. В России уже сейчас существует возможность проведения молекулярной диагностики для выявления предрасполагающих или протективных генетических факторов, что позволит предсказать риск развития болезни и ее осложнений задолго до появления симптомов и разработать индивидуальную стратегию профилактики. На основании результатов тестирования создаются индивидуальные базы ДНК — «генетические паспорта», отражающие уникальные генетические особенности человека, его кариотип, предрасположенность к наследственным и мультифакто-

риальным заболеваниям, а также бессимптомное гетерозиготное носительство патологических мутаций. В ряде учреждений применяется разновидность «генетического паспорта» — генетическая карта репродуктивного здоровья, содержащая дополнительную информацию о заболеваниях матери, которые могут осложнить течение беременности, повлиять на развитие плода, а также на роды и послеродовый период [37].

Трудности и противоречия развития персонализированной медицины

Безусловно, на пути перехода к персонализированной медицине ученые, врачи и общество в целом столкнутся с рядом проблем. Во-первых, нельзя не учитывать, что организм человека представляет собой сложную биологическую систему, состоящую из большого числа взаимосвязанных элементов с многоуровневой регуляцией. Поэтому в ряде случаев сложно идентифицировать факторы, приводящие к развитию заболевания. В частности, до сих пор отсутствует четкое понимание патогенеза полигенного ожирения. Известно около 60 участков генома, которые вовлечены в регуляцию питания, энергетического баланса, углеводного и липидного обмена, распределения массы жировой ткани. Большое число (244!) генов-кандидатов, а также наличие полиморфизма некоторых из них делает очень сложным процесс понимания молекулярных и других механизмов, ответственных за развитие ожирения. Кроме того, обнаружены значительные национальные различия в генетической предрасположенности к заболеванию: всего лишь несколько локусов ассоциировано с развитием ожирения более чем в одной популяции. Например, во французском исследовании была обнаружена ассоциация морбидного ожирения с тремя однонуклеотидными последовательностями гена *GAD2*, кодирующего субъединицу глутаматдекарбоксилазы, тогда как в немецкой популяции наличие данной связи не подтвердилось. Также не исключается влияние экологических факторов на развитие ожирения [38].

Во-вторых, при внедрении принципов персонализированной медицины в клиническую практику неизбежно возникают вопросы этического, правового и социального характера [13, 39]. В частности, для оказания качественной медицинской помощи с применением современных высокотехнологичных методов требуется адекватная подготовка клиницистов. Навыкам интерпретации результатов секвенирования, формулирования стратегий профилактики и применения принципов фармакогеномики при назначении лекарственных препаратов предстоит обучить не только узких специалистов, но и врачей первичного звена. Кроме того, в связи с появлением дополнительных исследований, необходимости проведения медико-генетического консультирования и разработки уникальной программы ведения каждого пациента потребуется увеличение времени, отведенного на обследование и лечение. Вместе с тем в настоящее время в здравоохранении имеет место обратная тенденция [39].

К сожалению, для многих больных доступ к новейшим технологиям будет ограничен экономическими барьерами. Даже несмотря на оптимистичные прогнозы по дальнейшему снижению стоимости секвенирования, персонализированная медицина будет финансово недоступна, например, для незастрахованных пациентов. Кроме того, нужно учитывать, что проведение фармако-

генетического тестирования позволяет снизить общие затраты именно на уровне системы здравоохранения, но не на уровне отдельного больного [39].

Наконец, с появлением новых медицинских технологий закономерно увеличатся вероятность ошибки и, соответственно, нанесения вреда здоровью пациента, что повлечет за собой угрозу сутяжничества. Прежде всего, эта проблема будет иметь отношение к лечащим врачам и в меньшей степени — к производителям геномных секвенаторов, фармацевтическим компаниям и др. [39].

Таким образом, очевидна необходимость создания четкой нормативно-правовой базы, которая «обеспечит возможность использования персонализированной медицины путем расширения и ускорения геномных исследований, а также за счет инициатив по увеличению точности диагностики заболеваний, повышению безопасности лекарственных препаратов, поиска новых методов лечения». С этой целью парламентом США предлагалось три законопроекта, однако, к сожалению, в настоящее время ни один из них не принят [40–42].

С целью воплощения в реальность идей создания персонализированной медицины также необходима интеграция лечебной деятельности, научного процесса, сферы производства, государственной политики и общества: только совместные усилия позволят добиться значимых и устойчивых результатов в этом направлении.

Суммируя все вышесказанное, нельзя не согласиться с «отцом» персонализированной медицины Ральфом Снайдерманом: «Здравоохранение сегодня находится в критической ситуации по причине дороговизны, инерционности, неэффективности и сосредоточено в основном на использовании универсальных методов лечения даже на поздних стадиях болезни. Выход один: персонализированная медицина». Именно эта парадигма позволит решить наиболее острые проблемы современной системы оказания медицинской помощи. Перечислим основные составляющие данной концепции:

- 1) предсказательная индивидуальная диагностика на основе геномики, то есть статистическая вероятность возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой персонализированной профилактики заболеваний с высокой степенью вероятности их возникновения;
- 2) ранняя индивидуальная диагностика заболеваний на основе протеомных и метаболомных биомаркеров;

- 3) подбор индивидуальных схем лечения и контроль эффективности действия лекарств на основе геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга.

Закономерно возникает вопрос, какие действия необходимо предпринять для скорейшего наступления «эры персонализированной медицины» в нашей стране?

В первую очередь, требуется создание дорожной карты «Персонализированная медицина социально значимых заболеваний». Как уже упоминалось выше, выявление популяционно зависимых генетических маркеров данных патологий позволит разработать высокоспецифичные методы профилактики и терапевтического воздействия, максимально эффективные и безопасные для каждого индивидуума.

С целью проведения геномных и постгеномных исследований при помощи современных высокотехнологичных методов молекулярной биологии и медицины и последующего внедрения полученных результатов в клиническую практику необходимо также создание научно-исследовательского консорциума «Персонализированная медицина».

Заключение

Итак, персонализированная медицина является наиболее прогрессивным подходом развития здравоохранения в современных условиях. Рассмотренные выше базовые принципы — предиктивность, ранняя диагностика, оптимизация и индивидуализация фармакотерапии — открывают новые горизонты, позволяя не только добиться клинического успеха у каждого конкретного больного, но и значительно уменьшить заболеваемость и смертность в масштабе всего населения, а также сократить расходы на здравоохранение.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства автора.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol.* 2011;27(4):487–489. doi: 10.4103/0970-1591.91438.
2. fda.gov [Internet]. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. 2013 [cited 2018 Feb 20]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
3. Jain KK. *Textbook of personalized medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-1-4419-0769-1.
4. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. NCBI. Literature. PubMed Central (PMC) [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=personalized%20medicine>.
5. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, et al. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics.* 2013;14:55. doi: 10.1186/1472-6939-14-55.
6. O'Donnell JC. Personalized medicine and the role of health economics and outcomes research: issues, applications, emerging trends, and future research. *Value Health.* 2013;16(6 Suppl):S1–S3. doi: 10.1016/j.jval.2013.06.004.
7. Report of the USA President's Council of Advisors on Science and Technology. *Priorities for Personalized Medicine* [Internet]. 2008 [cited 2018 Feb 20]. Available from: <http://oncotherapy.us/pdf/PM.Priorities.pdf>.
8. Terkola R, Antoñanzas F, Postma M. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data. *Eur J Health Econ.* 2017;18(9):1065–1067. doi: 10.1007/s10198-017-0890-x.
9. Abrahams E, Silver M. The case for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):680–684. doi: 10.1177/193229680900300411.
10. Дедов И.И., Терехин С.А., Калашников В.Ю., и др. Одномоментная эндовазкулярная реваскуляризация почки, нижней конечности и эндовазкулярная реконструкция аневризмы брюшной аорты у пациента с сахарным диабетом 2 типа // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2012. — Т.18. — №3 — С. 51–56. [Dedov II, Terekhin SA, Kalashnikov VYu, et al. Single-step endovascular revascularization of the kidney, lower limb and endovascular reconstruction of abdominal aortic aneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Angiology and vascular surgery.* 2012;18(3):51–56. (In Russ).]

11. genome.gov [Internet]. National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>.
12. genome.gov [Internet]. National Human Genome Research Institute. DNA Sequencing Costs: Data. Overview [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>.
13. *Философско-антропологические основания персонализированной медицины (междисциплинарный анализ)*: сб. науч. ст. / Под ред. Тищенко П.Д. — М.: Издательство Московского гуманитарного университета; 2016. [*Filosofsko-antropologicheskie osnovaniya personalizirovannoi meditsiny (mezhdistsiplinarnyi analiz)*]. Conference proceedings. Ed by Tishchenko P.D. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gumanitarnogo universiteta; 2016. (In Russ.)]
14. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т.10. — №2 — С. 3–10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):3–10. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4817.
15. Igrēja S, Chahal HS, King P, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat*. 2010;31(8):950–960. doi: 10.1002/humu.21292.
16. Далантаева Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Новые возможности в лечении и ведении акромегалии // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — Т.9. — №3 — С. 29–32. [Dalantaeva NS, Pigarova EA, Dzeranova LK, et al. New opportunities in the treatment and management of acromegaly. *Obesity and metabolism*. 2012;9(3):29–32. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4970
17. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
18. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
19. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–2350. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
20. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336–1341. doi: 10.1126/science.1142364.
21. Потаров В.А. *Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М; 2010. — 25 С. [Potarov VA. *Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predraspolozhennost' k sakharному диабету 2 типа*. [dissertation] Moscow; 2010. 25 p. (In Russ.)]
22. Kong Y, Sharma RB, Nwosu BU, Alonso LC. Islet biology, the *CDKN2A/B* locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*. 2016;59(8):1579–1593. doi: 10.1007/s00125-016-3967-7.
23. 't Hart LM, Simonis-Bik AM, Nijpels G, et al. Combined risk allele score of eight type 2 diabetes genes is associated with reduced first-phase glucose-stimulated insulin secretion during hyperglycemic clamps. *Diabetes*. 2010;59(1):287–292. doi: 10.2337/db09-0736.
24. Hu C, Jia W. Linking *MTNR1B* variants to diabetes: the role of circadian rhythms. *Diabetes*. 2016;65(6):1490–1492. doi: 10.2337/dbi16-0012.
25. Lane JM, Chang AM, Bjonnes AC, et al. Impact of common diabetes risk variant in *MTNR1B* on sleep, circadian, and melatonin physiology. *Diabetes*. 2016;65(6):1741–1751. doi: 10.2337/db15-0999.
26. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–894. doi: 10.1126/science.1141634.
27. Feng X, Tucker KL, Parnell LD, et al. Insulin receptor substrate 1 (*IRS1*) variants confer risk of diabetes in the Boston Puerto Rican Health Study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(1):150–159. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.09.
28. Ruggenenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1511–1525. doi: 10.2215/CJN.04140907.
29. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №1S — С. 1–121. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20171S8.
30. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, et al. Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):1–7. doi: 10.1080/10641963.2016.1259324.
31. Legrain P, Aebersold R, Archakov A, et al. The human proteome project: current state and future direction. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(7):M111.009993. doi: 10.1074/mcp.M111.009993.
32. Duarte T, Spencer C. Personalized proteomics: the future of precision medicine. *Proteomes*. 2016;4(4):29. doi: 10.3390/proteomes4040029.
33. Archakov A, Aseev A, Bykov V, et al. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. *Proteomics*. 2011;11(10):1853–1856. doi: 10.1002/pmic.201000540.
34. Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, et al. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1012–1018. doi: 10.1038/ejhg.2013.277.
35. Chen CK, Yu HT, Soong YK, Lee CL. New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):146–150. doi: 10.1016/j.tjog.2014.04.004.
36. Shefi S, Raviv G, Rienstein S, et al. Fish based preimplantation genetic diagnosis to prevent DiGeorge syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(7):411–413. doi: 10.1007/s10815-009-9334-6.
37. Baranov VS. Genome paths: a way to personalized and predictive medicine. *Acta Naturae*. 2009;1(3):70–80.
38. Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet*. 2006;2(12):e188. doi: 10.1371/journal.pgen.0020188.
39. Brother K, Rothstein M. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Per Med*. 2015;12(1):43–51. doi: 10.2217/pme.14.65.
40. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. S.3822 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2006 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/109th-congress/senate-bill/3822>.
41. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. H.R.6498 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2008 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/110th-congress/house-bill/6498>.
42. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. H.R.5440 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2010 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/111th-congress/house-bill/5440>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дедов Иван Иванович, академик РАН [*Ivan I. Dedov*, MD, PhD, Professor]

Адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia],
e-mail: dedov@endocrincentr.ru, SPIN-код: 5873-2280, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>

Валерий Иванович Сергиенко



4 января 2019 г. отпраздновал свой 70-летний юбилей научный руководитель Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России, председатель Комитета Торгово-промышленной палаты РФ по предпринимательству в здравоохранении и медицинской промышленности академик РАН Сергиенко Валерий Иванович.

Валерий Иванович родился в Москве. Окончив в 1972 г. 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, стал аспирантом кафедры оперативной хирургии. Сразу после успешной защиты кандидатской диссертации в 1975 г. занимался преподавательской деятельностью в должности ассистента кафедры оперативной хирургии, а с 1978 по 1984 г. работал старшим научным сотрудником ЦНИЛ того же института.

В 1981 г. при 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в соответствии с Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР был организован НИИ физико-химической медицины (в настоящее время ФГБУ «ФНКЦ ФХМ» ФМБА России), которому В.И. Сергиенко посвятил всю свою трудовую биографию. Работая в институте со дня его основания, Валерий Иванович прошел путь от старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией экспериментальной гемосорбции, заместителя директора по научной работе (с 1989 г.) до директора учреждения (2006–2015 гг.), и в настоящее время занимает должность научного руководителя института.

В 1988 г. В.И. Сергиенко защитил докторскую диссертацию на тему «Эфферентные методы лечения атеросклероза». В период с 1997 по 2000 г. работал в Министерстве здравоохранения Российской Федерации в должности руководителя Департамента научно-исследовательских и образовательных учреждений, с 2004 по 2006 г. занимал должность заместителя руководителя Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. В 1999 г. был избран членом-корреспондентом, а в 2004 г. — действительным членом (академиком) РАМН.

Вся профессиональная деятельность Валерия Ивановича связана со сферой здравоохранения. Весьма значительны его заслуги в развитии теоретической и прикладной медицины. В.И. Сергиенко является создателем нового направления в медицине — биомедицинской электрохимии. Приоритетными направлениями стали разработки в области электрохимической и окислительной детоксикации. Большое внимание в этом разделе исследований уделяется фундаментальным аспектам окислительной детоксикации, в частности изучению механизмов окисления липопротеинов, холестерина, билирубина, фосфолипидов и других компонентов крови. Следствием проведенной работы стало создание нового дезагрегационного средства на основе гипохлорита натрия (N,N-дихлортаурин), важнейшим достоинством которого как противотромбоцитарного средства является способность ингибировать активность предварительно

стимулированных тромбоцитов, а также вызывать дезагрегацию агрегированных тромбоцитов. Такое генерализованное ингибирование активности тромбоцитов может быть особенно необходимо при ряде тромбоцистических состояний. Прикладной аспект работ в области электрохимического окисления связан с созданием установки для получения гипохлорита натрия как дезинфицирующего средства. Эти аппараты получили широкое признание среди клиницистов страны (премия Правительства РФ в области науки и техники, 1996).

Значительное место в научных исследованиях Валерия Ивановича занимает разработка теоретических и практических аспектов атеросклероза. Особое внимание уделяется новым методам диагностики, лечения и изучения патогенеза этого заболевания. В 1989 г. эти исследования были удостоены Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

В последние годы под руководством академика РАМН В.И. Сергиенко и при его непосредственном участии разработана технологическая платформа для создания диагностических устройств нового поколения с использованием микрофлюидных технологий. Достоинствами микрофлюидных диагностических систем являются их малые размеры, снижение расхода материалов и сокращение времени анализа. Также при непосредственном участии Валерия Ивановича создана диагностическая система (набор реагентов) «ТБ-тест», предназначенная для обнаружения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза с учетом особенностей генной организации эндемичных для России штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Диагностическая чувствительность этой системы составляет не менее 85–90%, что обеспечивает ее неоспоримое превосходство над имеющимися аналогами. Под руководством В.И. Сергиенко и его непосредственном участии разработан и внедрен в широкую клиническую практику противовирусный препарат «Панавир» (премия Правительства РФ в области науки и техники, 2013), и только за последние годы уже более миллиона пациентов получили лечение этим препаратом.

Валерий Иванович обладает выдающимися организаторскими способностями. Благодаря его усилиям в институте созданы инновационные подразделения — испытательный лабораторный центр, центр медицинских нанобиотехнологий, парк современного исследовательского оборудования.

Академиком В.И. Сергиенко опубликовано более 300 научных публикаций, в том числе его основные монографии: «Острый панкреатит» (1986), «Селективные гемосорбенты» (1989), «Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение» (2003), «Математическая статистика в клинических исследованиях» (2003; 2006). Большой педагогический опыт обобщен в ряде учебников и учебных пособий: «Топографическая анатомия и оперативная хирургия» в двух томах (2003; 2004); «Учебно-методическое пособие по топографической анатомии и оперативной хирургии для студентов стоматологического, педиатрического и лечебного факультетов медицинских вузов» (2001; 2002); «Пластическая хирургия лица и шеи» (2005), «Хирургический инструментарий» (2006). В.И. Сергиенко принадлежит более 50 изобретений. Под его непосредственным ру-

ководством защищены 7 докторских и 18 кандидатских диссертаций.

Валерий Иванович имеет большой опыт общественной деятельности: с 2006 г. он является председателем Комитета Торгово-промышленной палаты Российской Федерации (ТПП РФ) по предпринимательству в здравоохранении и медицинской промышленности, с 2011 по 2016 г. был членом Правления, а на VII съезде ТПП РФ в марте 2016 г. был избран в состав Совета объединения. Под руководством В.И. Сергиенко Комитет ТПП РФ по предпринимательству в здравоохранении и медицинской промышленности на регулярной основе при участии представителей профильных министерств, отраслевых ассоциаций проводит обсуждение проблем системы здравоохранения с выработкой предложений по повышению конкурентоспособности фармацевтической и медицинской промышленности, в т.ч. экспортных возможностей российских производителей лекарственных средств и медицинских изделий, с привлечением иностранных компаний к участию в программе локализации производства.

Комитет ТПП РФ активно сотрудничает с организациями сферы здравоохранения зарубежных стран, в частности, ежегодно участвует в Российско-Германском медицинском форуме. В рамках ежегодного Международного медицинского инвестиционного форума ведутся диалоги с представителями зарубежных компаний о привлечении инвестиций в отечественную фарм- и мединдустрию. Предложения, выработанные Комитетом, направляются в Правительство Российской Федерации, федеральные органы исполнительной власти, Федеральное Собрание Российской Федерации.

В.И. Сергиенко принимает активное участие в работе экспертных и совещательных органов, рабочих групп

при Правительстве Российской Федерации: является членом секции «Медицина и экология» Межведомственного совета по присуждению премий Правительства РФ в области науки и техники; членом Экспертного совета при Федеральной антимонопольной службе России по развитию конкуренции в социальной сфере и здравоохранении; членом Общественного совета при Федеральном агентстве научных организаций России; членом рабочей группы Научно-технического совета Военно-промышленной комиссии РФ по медико-биологическим проблемам; членом комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научные исследования, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения ФМБА России.

Валерий Иванович ведет большую научно-организационную и общественную работу: является членом Бюро отделения медицинских наук РАН, входит в состав редколлегий журналов «Медицина экстремальных ситуаций» и «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины».

Заслуги Валерия Ивановича Сергиенко отмечены Государственной премией РСФСР в области науки и техники (1989), двумя Премиями Правительства Российской Федерации (1996; 2013), почетным званием «Заслуженный деятель науки РСФСР» (2001), орденом Дружбы народов (1994), орденом Почета (2011).

Бюро Отделения медицинских наук РАН, редакция журнала «Вестник РАМН», коллеги, ученики сердечно поздравляют Валерия Ивановича с юбилеем, желают ему отличного здоровья, неиссякаемой бодрости и творческой активности, новых идей и успехов в трудовой деятельности!

Лейла Владимировна Адамян



20 января отметила свой юбилей академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова; главный акушер-гинеколог Минздрава РФ Лейла Владимировна Адамян.

Лейла Владимировна — одна из ведущих акушеров-гинекологов страны, сфера научных и практических интересов которой охватывает все аспекты репродуктивного здоровья человека. Ее трудовая деятельность неразрывно связана с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, в котором пройден путь от аспиранта до заместителя директора по научной работе, и 30 лет трудового стажа посвящены руководству отделением оперативной гинекологии Центра. В настоящее время Лейла Владимировна заведует также кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова».

Трудовой и жизненный путь Л.В. Адамян служит достойным примером беззаветной преданности любимому делу. Профессиональную деятельность Лейлы Владимировны отличают высокая ответственность, самоотверженность и трудолюбие. Талантливый и дальновидный ученый, клиницист высочайшего уровня, наставник и педагог, она создала признанную ведущую научную школу акушеров-гинекологов России, неоднократно удостоенную гранта Президента Российской Федерации. Ее ученики работают не только на просторах Отечества, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Результаты научной деятельности Л.В. Адамян представлены более чем в 2000 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, включая монографии, руководства, атласы, книги, изданные в том числе под ее редакцией. Под руководством академика Л.В. Адамян выполнено 85 кандидатских и докторских диссертаций.

Лейла Владимировна на самом высоком уровне представляет достижения отечественной медицинской науки и практики в области репродуктивной медицины за рубежом. Она избрана почетным членом американских организаций AAGL и ACOG; входит в состав Экспертного совета при уполномоченном по правам ребенка при Президенте Российской Федерации. Является вице-президентом Российского общества акушеров-гинекологов, президентом таких организаций, как Общество репродуктивной медицины и хирургии, Российская ассоциация эндометриоза, Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов. Под непосредственным руководством Л.В. Адамян организованы и проведены 47 международных конгрессов и всероссийских конференций с участием ученых с мировым именем. Ею организован благотворительный фонд, носящий ее имя, — Благотворительный фонд социальных и культурных инициатив Лейлы Адамян, который кроме основной выполняет большую научно-просветительскую и образовательную работу.

Лейла Владимировна уделяет повышенное внимание подготовке и развитию кадрового потенциала страны. Многолетняя плодотворная научная, педагогическая и общественная деятельность принесла ей заслуженное признание в России и за рубежом, ее научные труды отмечены наградами. Л.В. Адамян — лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку новых хирургических технологий лечения гинекологических больных, награждена орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, удостоена почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Президиум Российской академии наук, Бюро отделения медицинских наук РАН, редакция журнала «Вопросы современной педиатрии», коллеги и ученики от всей души поздравляют Лейлу Владимировну со славным юбилеем, желают крепкого здоровья, а также плодотворной научной, организационной, общественной и образовательной деятельности, воплощения в жизнь всех замыслов и большого личного счастья!



Уважаемые читатели!

Педиатры Национального научно-практического центра здоровья детей и Союз педиатров России подготовили для вас книгу полезных советов на каждый день о детях в возрасте от 0 до 18 лет.

В первой части вас ждут ответы на вопросы:

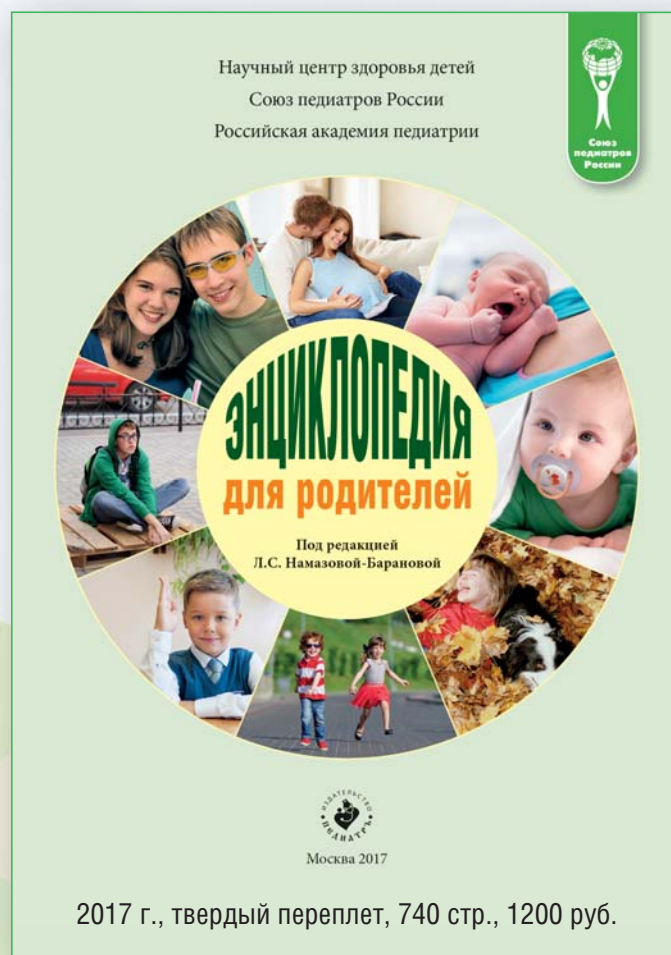
- Как правильно кормить ребенка?
 - Как выбрать подгузник?
 - Почему малыш плачет?
 - В чем причина плохой успеваемости в школе?
 - Вредные привычки, общение в социальных сетях, первая влюбленность...
- Вторая часть издания посвящена проблемам здоровья.
- Что могут означать те или иные симптомы?
 - Когда нужно срочно идти к врачу?

В энциклопедии также предусмотрены советы по оказанию первой помощи до обращения к врачу, изложены юридические и социальные аспекты «надлежащего родительства».

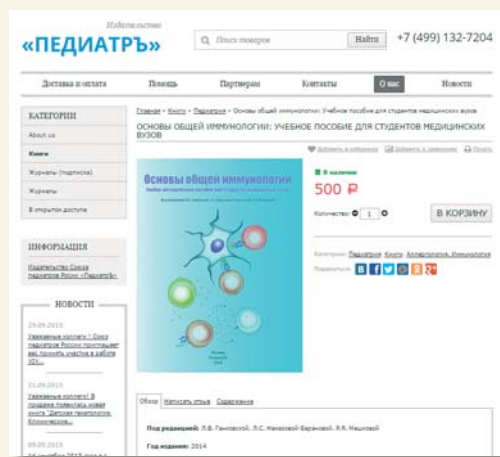
Книгу можно приобрести на сайте:

<http://www.spr-journal.ru/sc5/shop/entsiklopediya-dlya-roditeley/>

По Москве возможна доставка курьером.



Информация о сайте www.spr-journal.ru



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



sales@spr-journal.ru

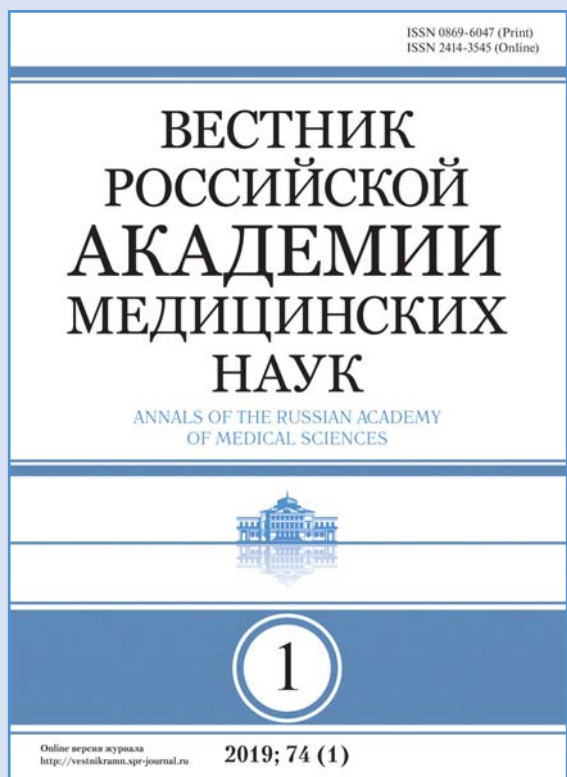


www.spr-journal.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**
Подписной индекс 71488
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**
Подписной индекс П4838
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, кор. 1.