



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

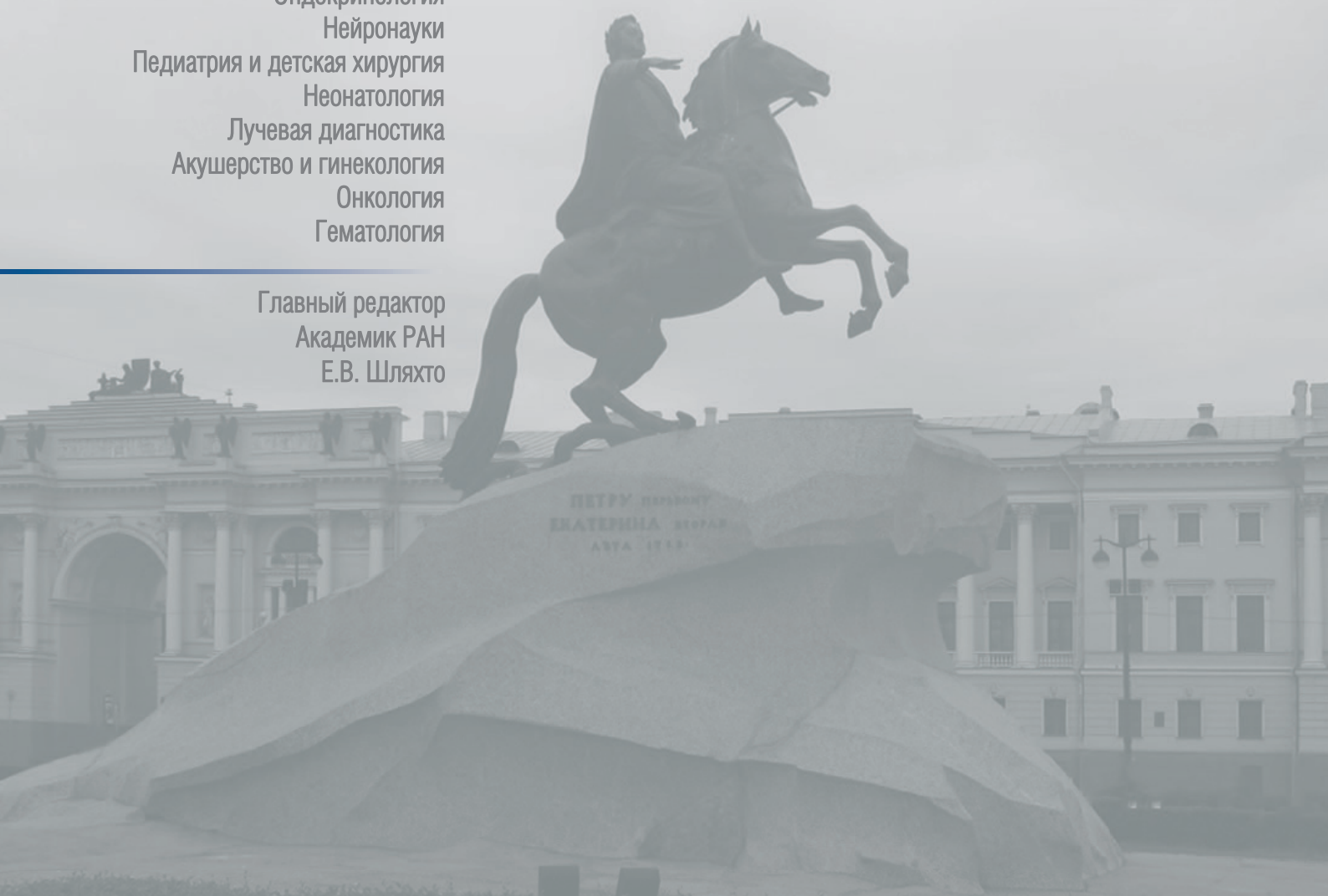
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №4 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №4 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский
(Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко
(Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич
(Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректур — А. А. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakheto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| S. Anisimov (Saint-Petersburg) | M. Karpenko (Saint-Petersburg) |
| E. Baranova (Saint-Petersburg) | E. Komlichenko (Saint-Petersburg) |
| E. Barancevich (Saint-Petersburg) | A. Kostareva (Saint-Petersburg) |
| T. Vavilova (Saint-Petersburg) | D. Lebedev (Saint-Petersburg) |
| A. Vasiliev (Moscow) | Yu. Lishmanov (Tomsk) |
| M. Gordeev (Saint-Petersburg) | O. Moiseeva (St. Petersburg) |
| E. Grineva (Saint-Petersburg) | A. Nedoshivin (Saint-Petersburg) |
| A. Zhloba (Saint-Petersburg) | I. Nikitina (Saint-Petersburg) |
| A. Zaritskiy (Saint-Petersburg) | E. Parmon (Saint-Petersburg) |
| E. Zvartau (Saint-Petersburg) | D. Ryzhkova (Saint-Petersburg) |
| D. Ivanov (Saint-Petersburg) | |

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

- J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.

Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2019.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 5** Цепочкина А. В., Хуторная М. В.,
Шабалдин А. В., Понасенко А. В.
**ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ
ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
RS2234246 И RS4711668 TREM-1 У ДЕТЕЙ С
ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ
ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

- 5** Tsepokina A. V., Khutornaya M. V.,
Shabaldin A. V., Ponasenko A. V.
**THE ROLE OF GENE TREM-1 AT CHILDREN
WHO HAVE OPERATION CONGENITAL HEART
DISEASES**

- 13** Чернова Д. В., Жердев Н. Н.,
Чернявский М. А.
**ЭТАПНОЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
РАССЛОЕНИЯ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ
АОРТЫ (III ТИПА ПО ДЕБЕЙКИ) У
ПАЦИЕНТКИ ВЫСОКОГО КАРДИАЛЬНОГО
РИСКА**

- 13** Chernova D. V., Zherdev N. N.,
Chernyavskiy M. A.
**STAGED ENDOVASCULAR TREATMENT
OF THORACOABDOMINAL AORTIC
DISSECTION (DEBAKEY TYPE III) IN HIGH
CARDIOVASCULAR RISK PATIENT**

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

METABOLIC DISEASES

- 22** Зыков В. А., Тучина Т. П., Лебедев Д. А.,
Крылова И. Б., Байрамов А. А., Бабенко А. Ю.,
Галагудза М. М., Кулешова Э. В., Гринева Е. Н.
**ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ ЭКСЕНАТИДА ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ
ИШЕМИИ МИОКАРДА В КЛИНИКЕ И
ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

- 22** Zykov V. A., Tuchina T. P., Lebedev D. A.,
Krylova I. B., Bayramov A. A., Babenko A. Yu.,
Galagudza M. M., Kuleshova E. V., Grineva E. N.
**EVALUATION OF CARDIOPROTECTIVE
EFFECT OF EXENATIDE IN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION IN THE CLINIC AND
EXPERIMENT**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CASE REPORT

- 35** Лаврищева Ю. В., Яковенко А. А.
**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТУБУЛОПАТИИ
В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- 35** Lavrishcheva Yu. V., Yakovenko A. A.
**HEREDITARY TUBULOPATHY IN THE
PRACTICE OF ADULT NEPHROLOGY. CASE
REPORT**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 42** Чистякова О. В., Сухов И. Б.,
Парамонова Н. М., Деркач К. В., Шпаков А. О.
**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СЕНСОМОТОРНОГО ОТДЕЛА КОРЫ
ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

- 42** Chistyakova O. V., Sukhov I. B.,
Paramonova N. M., Derkach K. V., Shpakov A. O.
**THE ULTRASTRUCTURAL FEATURES
OF SENSORIMOTOR CEREBRAL CORTEX
OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME**

- 50** Зуева А. А., Крышень К. Л., Макарова М. Н.,
Макаров В. Г.
**АПРОБАЦИЯ МОДЕЛИ
ИМИКВИМОД-ИНДУЦИРОВАННОГО
ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
КОЖИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C**

- 50** Zueva A. A., Kryshen K. L., Makarova M. N.,
Makarov V. G.
**APPROBATION OF THE IMIQUIMOD-INDUCED
PSORIASIS-LIKE SKIN INFLAMMATION
IN BALB/C MICE**

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS2234246 И RS4711668 TREM-1 У ДЕТЕЙ С ДУКТУС-ЗАВИСИМЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Цепочкина А. В., Хуторная М. В., Шабалдин А. В.,
Понасенко А. В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Контактная информация:
Цепочкина Анна Викторовна,
НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия,
652002.
E-mail: cepov1991@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.05.2019
и принята к печати 24.08.2019.

Резюме

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенной патологией развития плода. Несмотря на существенные достижения в диагностике и хирургической коррекции пороков, молекулярно-генетические аспекты патогенеза данного заболевания до сих пор остаются не до конца изученными. *TREM-1* — ключевой рецептор врожденного иммунитета, индуцирующий воспаление и участвующий в патогенезе острых и хронических заболеваний. **Цель исследования.** Изучить особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей, которым выполнена коррекция врожденных пороков сердца. **Методы.** Группу исследования составил 131 ребенок с диагнозом «врожденный порок сердца». В качестве материала для исследования использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование образцов проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени по 8 локусам (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). **Результаты.** Показано, что генотип С/С полиморфного варианта rs2234246 статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми ВПС по сравнению с группой дуктус-зависимых (38,2 % против 15,4 %, $p = 0,006$). В то же время генотип Т/Т локуса rs4711668 значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми пороками (24 % против 8 %, $p = 0,02$). **Заключение.** В исследовании не установлены различия в распределении аллелей и генотипов гена *TREM-1* у пациентов с ВПС и условно здоровых детей. Вместе с тем получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 в группах пациентов с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением.

Ключевые слова: ВПС, *TREM-1*, дуктус-зависимые ВПС, дуктус-независимые ВПС.

Для цитирования: Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Шабалдин А.В. и др. Особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(4):5–12.

THE ROLE OF GENE TREM-1 AT CHILDREN WHO HAVE OPERATION CONGENITAL HEART DISEASES

Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Shabaldin A. V., Ponasenko A. V.

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Tsepokina Anna V.,
NII KPSSZ,
Sosnoviy blvd., 6, Kemerovo, Russia,
650002.
E-mail: cepoav1991@gmail.com

Received 30 May 2019; accepted 28 August 2019.

Abstract

Introduction. Congenital heart disease (CHD) is one of the most common fetal malformations resulting in high postnatal disability and mortality. Despite significant advances in the diagnosis and surgical correction of defects, the molecular genetic aspects of the pathogenesis of this disease are still not fully understood. *TREM-1* key receptor for the innate immune response, inflammatory inducing and involved in the pathogenesis of acute and chronic diseases. **Purpose.** To determine genotype frequencies of the *TREM-1* gene in children with congenital heart disease. **Methods.** 154 children with congenital heart disease were included in the study. Genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes was used as a material for the study. The genotyped were with RT-PCR by 8 loci (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). **Results and conclusions.** The C/C genotype of the rs2234246 polymorphism was more frequently found in the group of patients with ductus-independent CHD compared with the ductus-dependent CHD (38.2 % vs. 15.4 %, $p = 0,006$). The T/T genotype of the rs4711668 was more frequently detected in the ductus-independent CHD (24 % vs. 8 % $p = 0.02$).

The study did not establish differences in the distribution of alleles and genotypes of the *TREM-1* gene in patients with CHD and healthy children. At the same time, statistically significant differences in the distribution of genotypes of polymorphic rs2234246 and rs4711668 variants in groups of patients with ductus-dependent and ductus-independent blood circulation were obtained.

Key words: CHD, *TREM-1*, ductus-dependent CHD, ductus-independent CHD.

For citation: Tsepokina AV, Khutornaya MV, Shabaldin AV et al. The role of gene *TREM-1* at children who have operation congenital heart diseases. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(4):5–12. (In Russ.)

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; SNP — single nucleotide polymorphism.

Введение

В настоящее время врожденные пороки сердца (ВПС) остаются одной из преобладающих причин инвалидизации и смертности в детском возрасте, причем удельный вес данной патологии с каждым годом возрастает как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Развитие новых медицинских технологий позволило продвинуться в диагностике и лечении врожденных пороков сердца, однако из-

учение этиологии и патофизиологии врожденных пороков актуально и на сегодняшний день. Принимая во внимание тот факт, что ВПС имеет мультифакториальную природу, поиск генетических маркеров развития данной патологии вызывает интерес в современной медицине и биологии.

Известно, что составляющие как врожденного, так и приобретенного иммунитета играют важную роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистого континуума [2, 3, 4, 5]. Так, одним из генов, который оказывает влияние на предрасположенность к развитию ВПС, может быть триггерный рецептор (*TREM-1*), экспрессируемый на миелоидных клетках, являющийся ключевым рецептором врожден-

ного иммунного ответа, индуцирующим воспаление и участвующим в патогенезе острых и хронических заболеваний. Его рецепторы активируют межклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, в результате чего повышается экспрессия цитокинов, происходит дегрануляция нейтрофилов и фагоцитоз, приводящие к компенсаторной и чрезмерной воспалительной реакции с повреждением органов и тканей [6].

Недавние исследования демонстрируют роль гена *TREM-1* в патогенезе и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [7], в частности атеросклероза [8], инфекционного эндокардита [9] и некоторых других [10]. Помимо этого, в ряде работ установлены ассоциативные связи полиморфных вариантов гена *TREM-1* с предрасположенностью к развитию неонатальной смертности [11], болезни Альцгеймера [12], а также часть исследований направлена на изучение септических заболеваний [13].

Однако несмотря на распространенность публикаций об ассоциациях *TREM-1* с различными заболеваниями, в литературных данных не встречается информации о влиянии гена *TREM-1* на предрасположенность к развитию врожденных пороков сердца, что определяет необходимость проведения исследований в этом направлении. Однако можно предположить, что воспалительный процесс у эмбриона может быть реализован через дополнительную активацию DAMПами, образующимися при иммунном конфликте в системе «мать-эмбрион/плод», сигнальных паттерн распознающих рецепторов (TREM и TLR) и синтез провоспалительных интерлейкинов. Конституциональные особенности TREM и TLR эмбриона/плода/новорожденного ребенка могут быть ключевыми в детерминировании формирования самого ВПС и в поддержании воспалительного процесса в раннем постнатальном периоде.

Цель исследования: изучить особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 *TREM-1* у детей, которым выполнена коррекция врожденных пороков сердца.

Материалы и методы: исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». Набор группы исследования проводился в период с 2013 по 2018 год включительно. Критерии включения в группу исследования: наличие установленного диагноза

ВПС, возраст детей от 1 месяца до 18 лет, отсутствие сопутствующих патологий, включая генетические, подписанное добровольное информированное согласие от родителей на участие их детей в исследовании, включая забор крови для проведения молекулярно-генетического анализа. Критерии не включения: наличие ВПС в сочетании с другими патологиями, включая генетические, возраст более 18 лет, а также отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие установленного диагноза ВПС, возраст не более 18 лет, а также отказ родителей от подписания информированного согласия.

Включение в группу исследования проводилось после подтверждения диагноза с использованием электрокардиографии и эхокардиографии на основании данных медицинской документации. В исследование включен 131 ребенок (70 девочек и 61 мальчик) с подтвержденным диагнозом «врожденный порок сердца» от 5 до 8 лет (медиана возраста составила 6 лет). Фенотипы пороков в данной группе распределились следующим образом: дефект межпредсердной перегородки — у 42 детей (27,3 %); дефект межжелудочковой перегородки — у 20 детей (13 %); открытое овальное окно — у 20 детей (13 %); Тетрада Фалло — у 7 детей (4,5 %); другие виды ВПС (единичный желудочек сердца, транспозиция магистральных сосудов и так далее) — у 42 (42,2 %) детей. В группу детей с дуктус-зависимым кровообращением вошли пациенты со следующими диагнозами: атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, транспозиция магистральных сосудов и единичный желудочек сердца, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, врожденный аортальный стеноз, атрезия трикуспидального клапана, критический клапанный стеноз легочной артерии, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезия клапана легочной артерии.

В группу сравнения включено 103 условно здоровых ребенка возрастом от 4 до 8 лет (медиана возраста составила 5 лет). У всех участников исследования проводился сбор крови на дооперационном этапе, из локтевой вены в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Becton Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь алиquotировали по 700 мкл в пробирку 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axygen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до даты проведения исследования.

Выделение геномной ДНК производили методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен следующими критериями: локализация в генах, кодирующих *TREM-1*, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным HarMap более 5 %, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism, SNP) в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца. Всего отобрано 8 полиморфных вариантов, характеристика которых представлена в таблице 1. Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) по 8 выбранным локусам (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) гена *TREM-1*, на детектирующем амплификаторе ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США); для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению

Харди–Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов — SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25, и 75 перцентилей. Ассоциацию генетических вариантов с наличием ВПС оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность полученных данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10 % образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100 %.

Проведенное исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 16 от 29.09.2016 года). Все родители, чьи дети принимали участие в эксперименте, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Частоты генотипов гена *TREM-1* по всем 8 локусам статистически не различались между группами детей, оперированных по поводу ВПС, и условно здоровых детей (табл. 2), а их распределение соответствовало ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга.

На основании клинических данных группа детей с ВПС была разделена на две подгруппы: пациенты с дуктус-зависимым и дуктус-независимым

Таблица 1. Характеристика однонуклеотидных вариантов гена *TREM-1*

SNP	Позиция (GRCh37.p13)	MAF	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
rs1817537	41276829	0,37	CCTTT [C/G] TGTTC	—
rs3804277	41277434	0,37	AGTGC [C/T] CCACC	—
rs6910730	41278895	0,27	GCAAG [A/G] AATCT	—
rs7768162	41287773	0,29	AAAAA [A/G] TAACT	—
rs2234246	41276002	0,37	TCACC [C/T] GCTAT	—
rs4711668	41278735	0,30	CTGGA [C/T] TTTGG	—
rs9471535	41287752	0,16	ATTCC [C/T] ACTGC	—
rs2234237	41282728	0,16	AATTA [A/T] CTGAG	Missense mutation Thr25Ser

Примечание: MAF (Minor Allele Frequency) — частота минорного аллеля в проекте «1000 Genomes».

Таблица 2. Распределение генотипов гена TREM-1 у детей, имеющих ВПС, и контрольной группы

Генотипы	Дети с ВПС	Условно здоровые дети	χ^2	p	ОШ	
	n = 131	n = 103			Значение	95 % ДИ
rs6910730						
A/A	0,763	0,767	0,69	0,71	0,98	0,53–1,80
A/G	0,229	0,214			1,09	0,59–2,04
G/G	0,008	0,019			0,39	0,03–4,34
rs3804277						
C/C	0,362	0,282	3,03	0,22	1,44	0,83–2,53
C/T	0,485	0,485			1,00	0,59–1,67
T/T	0,154	0,233			0,60	0,31–1,16
rs1817537						
C/C	0,359	0,359	1,19	0,55	1,00	0,58–1,71
C/G	0,489	0,437			1,23	0,73–2,07
G/G	0,153	0,204			0,70	0,36–1,38
rs2234237						
T/T	0,779	0,728	0,80	0,67	1,31	0,72–2,39
A/T	0,214	0,262			0,77	0,42–1,40
A/A	0,008	0,010			0,78	0,05–12,70
rs7768162						
G/G	0,382	0,495	3,41	0,18	0,63	0,37–1,06
A/G	0,458	0,398			1,28	0,76–2,16
A/A	0,160	0,107			1,60	0,73–3,48
rs4711668						
C/C	0,383	0,505	3,77	0,15	0,61	0,36–1,03
C/T	0,406	0,350			1,27	0,74–2,18
T/T	0,211	0,146			1,57	0,78–3,14
rs2234246						
C/C	0,336	0,291	0,83	0,66	1,23	0,70–2,15
C/T	0,481	0,485			0,98	0,59–1,65
T/T	0,183	0,223			0,78	0,41–1,48
rs9471535						
T/T	0,217	0,194	0,18	0,91	1,15	0,60–2,19
C/T	0,000	0,000			0,80	0,02–40,63
C/C	0,783	0,806			0,87	0,46–1,65

Таблица 3. Распределение генотипов гена *TREM-1* в исследуемых группах

Генотипы	Дуктус- независимые (ductus- independent)	Дуктус- зависимые (ductus- dependent)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 105	n = 26			Значение	95% ДИ
rs6910730						
A/A	0,765	0,769	0,02	0,88	0,98	0,35–2,71
A/G	0,225	0,231			0,97	0,35–2,70
G/G	0,010	0,000			0,78	0,03–19,78
rs3804277						
C/C	0,402	0,192	4,27	0,12	2,82	0,99–8,09
C/T	0,461	0,577			0,63	0,26–1,50
T/T	0,137	0,231			0,53	0,18–1,55
rs1817537						
C/C	0,402	0,192	4,27	0,12	2,82	0,99–8,09
C/G	0,461	0,577			0,63	0,26–1,50
G/G	0,137	0,231			0,53	0,18–1,55
rs2234237						
T/T	0,775	0,808	0,20	0,65	0,82	0,28–2,41
A/T	0,216	0,192			1,16	0,39–3,41
A/A	0,010	0,000			0,78	0,03–19,78
rs7768162						
G/G	0,343	0,538	3,36	0,19	0,45	0,19–1,07
A/G	0,480	0,346			1,75	0,71–4,28
A/A	0,176	0,115			1,64	0,44–6,07
rs4711668						
C/C	0,340	0,560	5,15	0,02	0,40	0,17–0,99
T/C	0,420	0,360			1,29	0,52–3,19
T/T	0,240	0,080			3,63	0,80–16,54
rs2234246						
C/C	0,382	0,154	7,56	0,006	3,40	1,09–10,62
C/T	0,471	0,500			0,89	0,38–2,10
T/T	0,147	0,346			0,33	0,12–0,86
rs9471535						
T/T	0,780	0,808	0,09	0,95	0,84	0,29–2,50
C/T	0,000	0,000			0,26	0,01–13,60
C/C	0,220	0,192			1,18	0,40–3,50

кровообращением. Результаты молекулярно-генетического анализа (табл. 3) в данных подгруппах показали, что генотип С/С полиморфного варианта rs2234246 статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми ВПС по сравнению с группой дуктус-зависимых (38,2 % против 15,4 %, $p = 0,006$). В то же время генотип Т/Т локуса rs4711668 значимо чаще встречался в группе пациентов с дуктус-независимыми пороками (24 % против 8 %, $p = 0,02$).

Обсуждение

Показано распределение генотипов *TREM-1* однонуклеотидного варианта rs2234246 среди детей с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением. Других статистически значимых различий не получено.

Нами впервые получены данные о распределении генотипов *TREM-1* у детей с врожденными пороками сердца. Однако в ранее проведенных исследованиях в когорте пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума [14] показано, что аллель Т локуса rs2234246 ассоциирован с повышенным риском развития полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде после кардиохирургического вмешательства. Помимо этого, L. Jegemie и соавторы (2015) [15] выявили, что ингибирование *TREM-1* приводит к ослаблению воспалительного ответа после острого инфаркта миокарда. А. А. Aldasoro Arguinano и соавторы (2017) показали взаимосвязь сывороточного уровня sTREM-1 и аллеля Т полиморфного варианта rs2234246 у пациентов с атеросклерозом [16]. Проводя литературный поиск, не обнаружили литературных данных об ассоциациях *TREM-1* и предрасположенности к развитию ВПС.

Ограничения исследования

В данное исследование вошли дети, проживающие только на территории Кемеровской области. Выявленные особенности нельзя экстраполировать на всю популяцию в целом, в связи с ограниченным количеством выборки детей с пороками. Необходимо добавить, что результаты распределения генотипов при увеличении количества исследуемых могут отличаться от полученных нами данных. Нами также не было учтено течение послеоперационного периода, что помогло бы найти какие-либо ассоциации с генотипами *TREM-1* и повлияло бы на полученные результаты исследования. Кроме того, помимо проанализированных полиморфных вариантов, для полноты исследования необходимо включить и изучение сывороточного уровня sTREM-1 у детей с ВПС.

Заключение

В исследовании не установлены различия в распределении аллелей и генотипов гена *TREM-1* у пациентов с ВПС и условно здоровых детей. Вместе с тем получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов (rs2234246 и rs4711668) гена *TREM-1* в группах пациентов с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и генетических предикторов».

Список литературы / References

1. Saperova EV, Vahlova IV. Congenital heart diseases in children: incidence, risk factors, mortality. Voprosy sovremennoj pediatrii=Current Pediatrics. 2017;16(2):126–133. In Russian [Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):126–133].
2. Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2018;56:28–34. In Russian [Насонов Е. Л., Попкова Т. В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56:28–34].
3. Siniczki MY, Ponasenkov AV. The role of polymorphism and expression of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology. 2018;10:145–150. In Russian [Синицкий М. Ю., Понасенко А. В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита. Российский кардиологический журнал. 2018;10:145–150].
4. Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. Br J Pharmacol. 2019;176(12):1818–1828.
5. Xu M, Liu PP, Li H. Innate immune signaling and its role in metabolic and cardiovascular diseases. Physiol Rev. 2019;99(1): 893–948.
6. Kruchkova OG, Golomidov AV, Velikanova EA et al. CRP and TREM-1 as early markers of noninfectious

systemic inflammatory response in preterm neonates. *Medicina v Kuzbasse=Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):27–33. In Russian [Крючкова О. Г., Голомидов А. В., Великанова Е. А. и др. С-реактивный белок и TREM-1 как ранние маркеры осложненного системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных. Медицина в Кузбассе. 2016;15(3):27–33].

7. Kouassi KT, Gunasekar P, Agrawal DK et al. TREM-1; is it a pivotal target for cardiovascular diseases? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(3). pii:E45.

8. Kutikhin AG, Ponasenko AV, Khutornaya MV et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene*. 2016;9:76–89.

9. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV et al. Association of TREM-1 gene polymorphisms with infective endocarditis. *Infekciya i immunitet=Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015;5(4):331–338. In Russian [Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В. и др. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом. Инфекция и иммунитет. 2015;5(4):331–338].

10. Boufenz A, Lemarie J, Simon T et al. TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(11):1772–1782.

11. Velez DR, Fortunato SJ, Thorsen P et al. Preterm birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants. *PLoS One*. 2008;3(9):e3283.

12. Replogle JM, Chan G, White CC et al. A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology. *Ann Neurol*. 2015;77(3):469–477.

13. Peng LS, Li J, Zhou GS et al. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and septic shock in a Chinese Han population. *World J Emerg Med*. 2015;6(2):123–130.

14. Khutornaya MV, Ponasenko AV, Radivilko AS et al. Impact of innate immunity genes in development of critical postoperative complications after coronary artery bypasses grafting. *Translyacionnaya medicina=Translational Medicine*. 2017;4(5):15–27. In Russian [Хуторная М. В., Понасенко А. В., Радивилко А. С. и др. Значение генов врожденного иммунитета в развитии критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2017;4(5):15–27].

15. Jeremie L, Amir B, Marc D et al. The triggering receptor expressed on myeloid cells-1: a new player during acute myocardial infarction. *Pharmacol Res*. 2015;100:261–265.

16. AldasoroArguinano AA, Dade S, Stathopoulou M et al. TREM-1 SNP rs2234246 regulates TREM-1 protein and mRNA levels and is associated with plasma levels of L-selectin. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182226.

Информация об авторах:

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Шабалдин Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ;

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ.

Author information:

Tsepokina Anna V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, NII KPSSZ;

Khutornaya Mariya V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, NII KPSSZ;

Shabaldin Andrej V., Dr. Sc., Leading Researcher, Cell Technology Laboratory, NII KPSSZ;

Ponasenko Anastasiya V., PhD, Head of the Genomic Medicine Laboratory, NII KPSSZ.

ЭТАПНОЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССЛОЕНИЯ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ АОРТЫ (III ТИПА ПО ДЕБЕЙКИ) У ПАЦИЕНТКИ ВЫСОКОГО КАРДИАЛЬНОГО РИСКА

Чернова Д. В., Жердев Н. Н., Чернявский М. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Чернова Дарья Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: darya.klish88@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.07.2019
и принята к печати 31.08.2019.

Резюме

Тактика лечения хронического расслоения торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки до сих пор остается спорным вопросом из-за индивидуальных особенностей каждого пациента, не специфичности жалоб и симптомов и сопряженных с ними серьезных осложнений, присущих прогрессированию заболевания (разрыв аорты, синдром мальперфузии внутренних органов, ретроградная диссекция, рефрактерная гипертензия, боль). В данной статье представлен клинический случай этапного эндоваскулярного лечения пациентки 78 лет с хроническим расслоением торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии. Эндоваскулярный метод является эффективным и безопасным инструментом в лечении этой сложной группы пациентов, в том числе нетолерантных к открытому хирургическому лечению.

Ключевые слова: расслоение торакоабдоминального отдела аорты, эндоваскулярное лечение расслоения аорты, PETTICOAT.

Для цитирования: Чернова Д.В., Жердев Н.Н., Чернявский М.А. Этапное эндоваскулярное лечение расслоения торакоабдоминальной аорты (III типа по ДеБейки) у пациентки высокого кардиального риска. Трансляционная медицина. 2019;6(4):13–21.

STAGED ENDOVASCULAR TREATMENT OF THORACOABDOMINAL AORTIC DISSECTION (DEBAKEY TYPE III) IN HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENT

Chernova D. V., Zherdev N. N., Chernyavskiy M. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chernova Daria V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: darya.klish88@gmail.com

Received 17 July 2019; accepted 31 August 2019.

Abstract

Management of thoracoabdominal aortic dissection (DeBakey III type) is still a controversial subject because of the individual features each patient, nonspecific complains and symptoms, and severe complications associated with disease progression, such as aortic rupture, visceral malperfusion syndrome, retrograde dissection, refractory hypertension and pain.

This article reports the clinical case of staged endovascular treatment of 78-year-old female with chronic thoracoabdominal aortic dissection (DeBakey type III) affected by uncontrollable hypertension. Endovascular treatment is proving to be an effective and safety tool for treatment this complex group of patients including nontolerant to open surgery.

Key words: thoracoabdominal aortic dissection, endovascular treatment of aortic dissection, PETTICOAT.

For citation: Chernova DV, Zherdev NN, Chernyavskiy MA. Staged Endovascular Treatment of Thoracoabdominal Aortic Dissection (DeBakey Type III) in High Cardiovascular Risk Patient. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):13–21. (In Russ.)

Список сокращений:

АД — артериальное давление, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБА — общая бедренная артерия, ОПА — общая подвздошная артерия, TEVAR — эндопротезирование грудного отдела аорты.

Введение

Расслоение торакоабдоминальной аорты III типа по ДеБейки характеризуется поражением грудного и брюшного отделов аорты (дистальнее отхождения левой подключичной артерии). Пер-

вичная тактика в неосложненных случаях дебюта заболевания (в острой стадии, < 14 дней) заключается в комплексной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию гемодинамики и купирование болевого синдрома [1]. Летальность в таком случае составляет около 2 % [2]. При естественном течении заболевания этот показатель достигает 75 % в первые 2 недели [3]. Стоит отметить, что лучшие отдаленные результаты консервативного лечения, по сравнению с хирургическим, были показаны еще в 1960 году [3, 4, 5]. При этом эндопротезирование грудного отдела аорты (TEVAR) может

быть выполнено в подострой фазе расслоения (> 14 дней) с целью стабилизации расслоения и снижения рисков развития осложнений, таких как разрыв аорты, синдром мальперфузии внутренних органов и ретроградная диссекция. В настоящее время эндоваскулярное лечение является методом выбора при осложненном течении заболевания в разные сроки от его начала, тогда как открытое хирургическое лечение сопряжено с более высоким уровнем госпитальной смертности в послеоперационном периоде, достигая 29 % [6].

В качестве примера в статье представлен клинический случай этапного эндоваскулярного лечения пациентки с хроническим расслоением торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки.

Клинический случай

Пациентка С., 78 лет, впервые поступила в клинику сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в июне 2017 года для лечения расслоения торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки. Из анамнеза известно, что в октябре 2016 года в связи с интенсивным болевым синдромом в груди и животе была госпитализирована в больницу по месту жительства, где по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) диагностировано острое расслоение торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки с распространением на правую общую подвздошную артерию (ОПА) и расшире-

нием просвета аорты до 60 мм, при этом все ветви отходили от истинного просвета (рис. 1). Учитывая положительную динамику на фоне консервативной терапии, купирование болевого синдрома, отсутствие симптомов мальперфузии внутренних органов, была выписана из стационара и находилась под наблюдением врачей своего региона. Необходимо также отметить, что у пациентки последние 10 лет наблюдалось кризовое течение артериальной гипертензии с повышением артериального давления (АД) до 220/120 мм рт. ст. по сравнению с привычным АД 150/100 мм рт. ст. на фоне нерегулярной гипотензивной терапии. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию сосудистого хирурга в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, по результатам которой определены показания к дообследованию и хирургическому лечению расслоения аорты. При поступлении пациентке выполнено эхокардиографическое исследование, по данным которого систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса 53 % по Simpson), однако выявлены гипокинезии нижней стенки левого желудочка. Консультирована кардиологом, учитывая возраст, наличие зон нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка, высокий кардиальный риск предстоящего хирургического вмешательства и отсутствие возможности проведения стресс-эхокардиографии (наличие аневризмы торакоабдоминального отдела), определены показания к предварительной

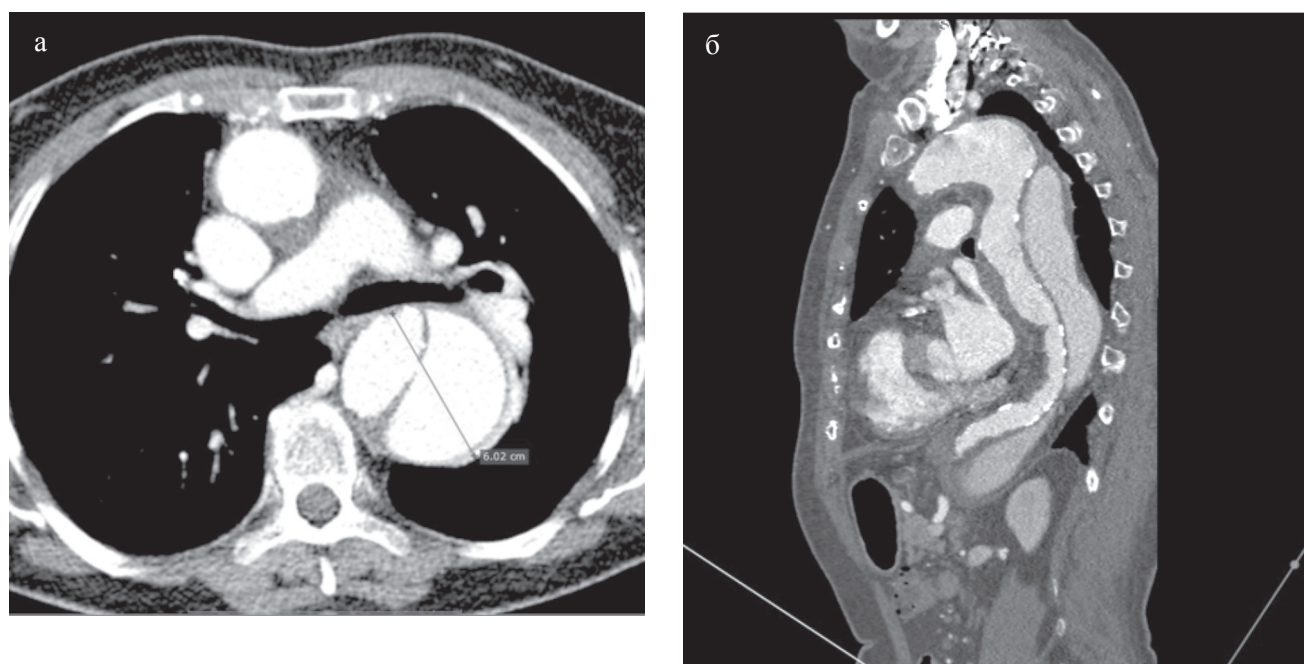


Рис. 1. КТ-аортография в 2016 году:

а — поперечный срез на уровне грудного отдела аорты; б — сагиттальный срез на уровне нисходящего грудного отдела аорты

коронароангиографии. По результатам выполненного исследования гемодинамически значимых поражений коронарных артерий не выявлено: ствол левой коронарной артерии без значимого стенозирования, передняя межжелудочковая артерия с умеренными изменениями, огибающая артерия представлена основной ветвью и маргинальной артерией, с максимальным стенозированием менее 50 % в каждой. С целью уменьшения напряжения на пораженную стенку аорты скорректирована гипотензивная терапия препаратами 4 групп: б-блокатор (бисопролол), антагонисты кальциевых каналов (амлодипин), сартанов (валсартан) и диуретиков (индапамид) с достижением целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст. Дополнительно пациентка получала гиполипидемическую и антиагрегантную (аспирин) терапии.

Учитывая пожилой возраст пациентки, размеры расширения торакоабдоминального отдела — 60 мм, высокие риски развития фатальных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания, первым этапом в условиях гибридной операционной под местной анестезией доступом через левую общую бедренную артерию (ОБА) выполнено эндопротезирование грудного отдела аорты дистальнее отхождения левой подключичной артерии стент-графтом размером 32 × 201 мм. При выполнении интраоперационной МСКТ-аортографии (рис.

2) определялся затек контрастного вещества за пределы дистальной части стент-графта на уровне VIII–IX грудных позвонков размерами около 20 × 10 × 6 мм. Выполнена имплантация второго модуля стент-графта размером 36 × 200 мм в нисходящий отдел аорты до устья чревного ствола (рис. 3). При контрольной МСКТ-аортографии на 7 сутки после операции оптимальное положение стент-графтов, между стенкой аорты и графтами определялся тромбированный ложный просвет грудной аорты, контрастирование левой подключичной артерии не нарушено, устье не стенозировано, однако сохранялось контрастирование ложного просвета аорты на уровне инфраренального отдела (рис. 4).

Через три недели выполнен второй этап эндоваскулярного лечения — имплантация голометаллического стента размерами 36 × 180 мм начиная от дистального края стент-графта до бифуркации аорты. При контрольной ангиографии — оптимальное позиционирование стента, антеградное контрастирование висцеральных артерий. Пациентка выписана на 3 сутки после второго этапа эндоваскулярного лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение кардиолога и сердечно-сосудистого хирурга ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Через 6 месяцев при контрольной МСКТ-аортографии сохранялось контрастирование ложного



Рис. 2. Гибридная операционная ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Операционная содержит полноценный ангиографический комплекс, интегрированный с хирургическим столом и компьютерным томографом, что позволяет выполнять МСКТ-ангиографическое исследование не перекладывая со стола и не вывозя пациента из операционной



Рис. 3. Интраоперационная аортоангиография после имплантации второго модуля стент-графта до уровня чревного ствола

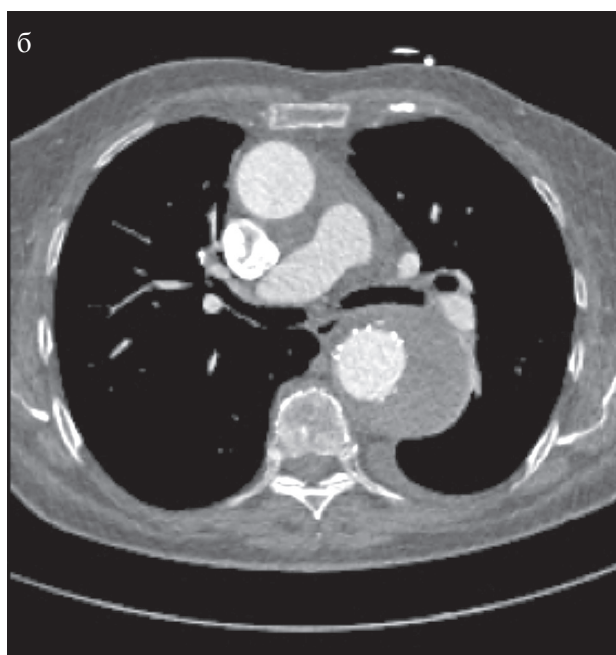
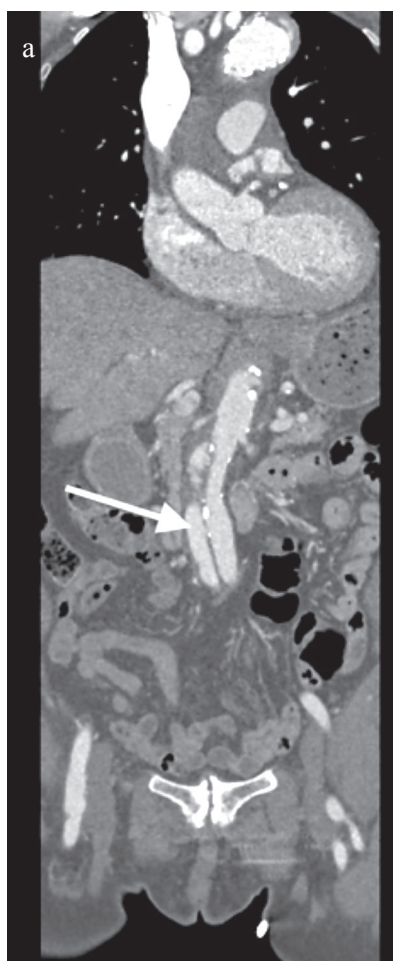


Рис. 4. КТ-аортография после TEVAR:

а — контрастирование ложного просвета из дистальной фенестры на уровне брюшного отдела аорты (сагиттальный срез, указано стрелкой); б — поперечный срез на уровне грудного отдела: тромбированный ложный просвет

просвета на протяжении 10 см за счет дистальной фенестрации на уровне устья правой ОПА (рис. 5). Под местной анестезией пункционным доступом через правую ОБА выполнена имплантация периферического стент-графта 8×16 мм на баллоне системы доставки диаметром 18 мм. При контрольной ангиографии — без признаков экстравазации в области имплантации стента (рис. 6). На 2 сутки пациентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями под наблюдение специалистов Центра Алмазова.

Обсуждение

Расслоение аорты характеризуется формированием ложного просвета между интимальным и средним слоями аортальной стенки, вследствие разрыва интимы. Распространенность заболевания составляет от 3 до 6 случаев на 100 000 населения в год [7]. Основными причинами расслоения чаще всего являются дегенеративные изменения в стенке аорты вследствие атеросклероза, гипертензии, курения, травмы, синдромов соединительно-тканной дисплазии. Кроме того, расслоение само по себе может осложнять течение уже имеющейся аневризмы аорты, увеличивая риск разрыва [8].

Расслоение торакоабдоминального отдела аорты III типа по ДеБейки (тип В по стэнфордской классификации) представляет собой расслоение стенки аорты, начинающееся от устья левой под-

ключичной артерии и распространяющееся на нисходящий и брюшной отделы аорты с возможным вовлечением подвздошных артерий и висцеральных ветвей [9]. Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов по лечению заболеваний нисходящего отдела аорты за 2017 год, целью ведения пациентов с острым расслоением торакоабдоминального отдела аорты является поддержание или восстановление перфузии жизненно важных органов, предотвращение прогрессирования расслоения и разрыва аорты. Поэтому важно на ранних стадиях оценивать риски медикаментозного, эндоваскулярного и хирургического методов лечения. При неосложненном течении расслоения в подострую и хроническую стадии заболевания эндоваскулярное лечение следует рассматривать у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (уровень доказательности IIa, степень рекомендаций B), к наиболее значимым из которых относятся размеры аневризмы более 50 мм, артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких [10]. Этот факт наглядно продемонстрирован в исследовании INSTEAD (Investigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection): процессы обратного ремоделирования аорты наблюдались в 91,3 % случаев после TEVAR против 19,4 % у пациентов, перенесших только консервативное лечение. При этом статистической разницы между двухлетней выживаемостью в обеих груп-

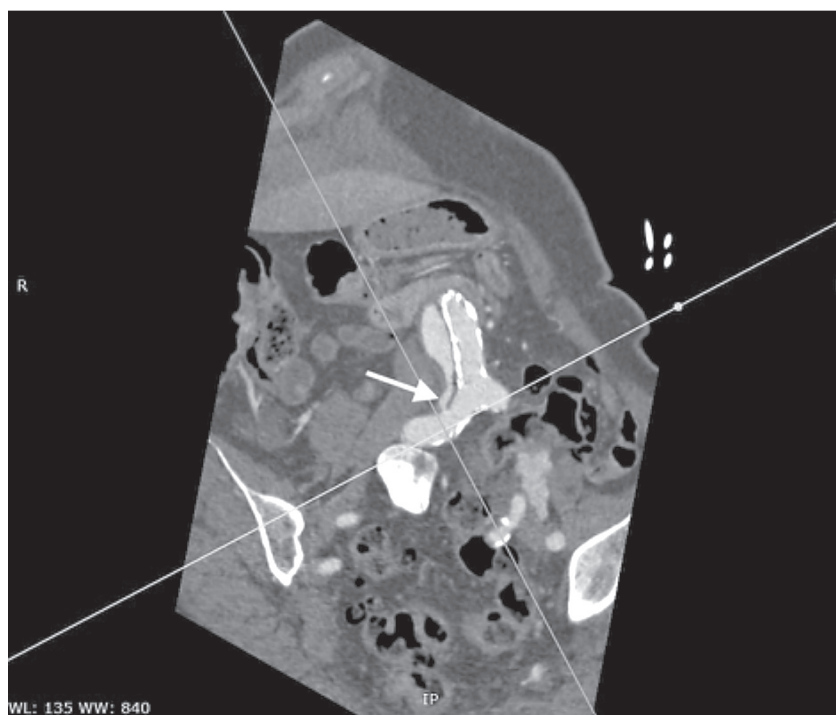


Рис. 5. Контрольная КТ-аортография через 6 месяцев на уровне дистальной фенестрации правой ОПА (указано стрелкой)



Рис. 6. Контрольная интраоперационная ангиография после имплантации периферического стент-графта в правую ОПА

пах не выявлено, 88,9 % и 95,6 % соответственно. Однако в течение 5 лет наблюдений почти вдвое снижалась частота прогрессирования расслоения и развития жизнеугрожающих осложнений после TEVAR в отличие от медикаментозного лечения [11]. Зачастую хроническое неосложненное течение расслоения торакоабдоминального отдела аорты протекает бессимптомно. Напомним, что в представленном случае пациентка обратилась в Центр Алмазова практически через год от дебюта заболевания, что связано с отсутствием субъективных жалоб за этот период. Основной причиной обращения стала неконтролируемая артериальная гипертензия, которая является одним из значимых факторов риска прогрессирования расслоения и развития фатальных осложнений.

С целью исключения рисков развития интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений при плановом хирургическом лечении, в рамках предоперационной подготовки пациентке была выполнена коронароангиография. При выполнении эндоваскулярного лечения при заболеваниях аорты и периферических артерий, как при любых лапароскопических операциях, существует риск конверсии, поэтому перед плановым хирургическим лечением пациент должен быть подготовлен

к операции с учетом сопутствующей патологии, возраста и предстоящей операции высокого хирургического риска. Тем более, что в рекомендациях Американского колледжа кардиологов в 2010 году указывается — при выявлении гемодинамически значимых поражений коронарного русла выполнение реваскуляризации миокарда в этой группе пациентов рекомендовано первым этапом [12].

В последние десятилетия развития малоинвазивных и гибридных методик TEVAR (при отсутствии анатомических противопоказаний) считается методом выбора в лечении расслоения аорты III типа по ДеБейки как при осложненном, так и при неосложненном течении заболевания [10], выигрывая за счет малотравматичности и сохранения трудоспособности пациентов после операции. Целью эндоваскулярного лечения является закрытие проксимальной фенестрации с помощью стент-графта для переориентации потока крови в истинный просвет аорты и инициирования тромбоза ложного просвета. Сохранение перфузии через дистальную фенестрацию также может способствовать прогрессированию заболевания с развитием симптомов ишемии внутренних органов, спинного мозга и нижних конечностей. На наш взгляд, оптимальным решением проблемы является имплантация

голометаллического стента дистальнее стент-графта. Известная методика PETTICOAT (Provisional ExTension To Induce Complete ATtachment) [13] заключается в ликвидации проксимальной и дистальной фенестраций и, как следствие, в снижении давления в ложном просвете и уменьшении его диаметра. Морфологические изменения, формирующиеся в результате подобного лечения, способствуют скорейшему тромбированию ложного просвета, сохранению перфузии висцеральных ветвей аорты, отходящих на уровне имплантации. В исследовании STABLE (Staged Total Aortic and Branch Vessel Endovascular) оценивали ближайшие и отдаленные результаты технологии PETTICOAT: в течение 2 лет регресс заболевания отмечен у 89,3 % пациентов, полное тромбирование ложного канала наблюдалось в 43,5 % случаев [14]. Также следует отметить, что данные этого исследования схожи с результатами, полученными после TEVAR без имплантации голометаллического стента. Таким образом, обоснованность вышеописанной технологии ставится под сомнение некоторыми авторами [11]. Однако интересный факт, что в ряде публикаций [15, 16] описываются положительные стороны технологии PETTICOAT с позиции предотвращения развития прогрессирования дистального расслоения стенки аорты и миграции ранее имплантированного стент-графта. У оперированной нами пациентки пожилого возраста с высокими риском развития кардиальных осложнений в случае открытого лечения после первого эндоваскулярного этапа (имплантации грудного стент-графта) сохранялась перфузия ложного просвета аорты через дистальную фенестрацию, способствующая прогрессированию аневризматической деформации торакоабдоминального отдела аорты. Ликвидировать дистальную фенестрацию по методике PETTICOAT сразу не удалось по причине локализации последней на уровне ОПА, однако мы добились увеличения истинного просвета на уровне брюшного отдела аорты и площади тромбирования ложного просвета, запустив таким образом механизм обратного ремоделирования аорты. Только после имплантации периферического стент-графта ложный просвет аорты был полностью «выключен» из кровотока, что значительно снизило риски развития фатальных осложнений у пациентки.

Заключение

Клинический пример демонстрирует важность и необходимость ликвидации как проксимальной, так и дистальной фенестрации при расслоении торакоабдоминального отдела аорты III типа по Де-Бейки. А малотравматичность и безопасность эн-

доваскулярного вмешательства делает его методом выбора у пациентов высокого хирургического риска. Кроме того, становится очевидной необходимость проведения дополнительных клинических исследований с однотипными когортами пациентов с целью выявления эффективности и функциональных преимуществ методики PETTICOAT.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873–2926.
2. Tefera G, Acher CW, Hoch JR et al. Effectiveness of Intensive Medical Therapy in Type B Aortic Dissection: A Single-Center Experience. J Vasc Surg. 2007;45(6):1114–1118.
3. Black JH. Surgical and Endovascular Management of Type B Aortic Dissection. <https://www.uptodate.com/contents/surgical-and-endovascular-management-of-type-b-aortic-dissection> (29 Jan, 2018).
4. Austen WG, DeSanctis RW. Dissecting Aneurysm. Surg Clin North Am. 1966;46(3):573–586.
5. Wheat MW Jr, Palmer RF, Bartley TD et al. Treatment of Dissecting Aneurysms of the Aorta Without Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965;50:364–373.
6. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V et al. Role and Results of Surgery in Acute Type B Aortic Dissection: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation. 2006;114(1):1357–364.
7. Meghana Rao MD, Philip Stockwell MD. Aortic Dissection. In: Fred F. Ferri editor. Ferri's Clinical Advisor 2019 E-Book: 5 books in 1. Elsevier; 2019. p. 118–121.
8. Michaelis W, Fihlo ALS, Yokohama RA et al. Stanford B Aortic Dissection: Case Report and Literature Review. J Vasc Bras. 2017;16(3):252–257.
9. Chernyavskiy MA, Artyushin BS, Chernov AV et al. Bare Metal Stent Implantation in Treating Distal Aortic Dissection: A Case Report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(5):12–17. In Russian [Чернявский М. А, Артюшин Б. С, Чернов А. В. и др. Клинический случай имплантации голометаллического стента при дистальном расслоении аорты. Трансляционная медицина. 2018;5(5):12–17].
10. Riambau V, Böckler D, Brunkwall J et al. Editor's Choice – Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017; 53(1):4–52.
11. Alfson DB, Ham SW. Type B Aortic Dissections: Current Guidelines for Treatment. Cardiol Clin. 2017;35(3):387–410.
12. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM

Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2010;5(14):e27–e129.

13. Mossop PJ, McLachlan CS, Amukotuwa SA et al. Staged Endovascular Treatment for Complicated Type B Aortic Dissection. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(6):316–321.

14. Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA et al. Aortic Remodeling after Endovascular Treatment of Complicated Type B Aortic Dissection with the Use of a Composite Device Design. *J Vasc Surg.* 2014;59(6):1544–1554.

15. Melissano G, Bertoglio L, Rinaldi E et al. Volume Changes in Aortic True and False Lumen after the “PETTICOAT” Procedure for Type B Aortic Dissection. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):641–651.

16. Civilini E. PETTICOAT Technique to Prevent Distal Stent Graft-Induced New Entry Tears. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(6):2023.

Информация об авторах:

Чернова Дарья Викторовна, врач — сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник НИЛ сосудистой и гибридной хирургии НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жердев Николай Николаевич, врач — сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник НИЛ сосудистой и гибридной хирургии НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Chernova Daria V., Vascular Surgeon, Associate Researcher, Scientific Department of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Zherdev Nicolai N., Vascular Surgeon, Associate Researcher, Scientific Department of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Chernyavskiy Mikhail A., PhD, Dr. Sc., Chief Researcher, Scientific Department of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСЕНАТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зыков В. А.¹, Тучина Т. П.¹, Лебедев Д. А.¹, Крылова И. Б.²,
Байрамов А. А.¹, Бабенко А. Ю.¹, Галагудза М. М.¹,
Кулешова Э. В.¹, Гринева Е. Н.¹

Контактная информация:

Тучина Таисия Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко д. 15, лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 197341.
E-mail: tayka_91@mail.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,
Россия

Статья поступила в редакцию 14.06.2019
и принята к печати 02.09.2019.

Резюме

Актуальность. Инсулинотерапия сопряжена с высоким риском гипогликемии, высокой вариабельностью гликемии. Поэтому терапия периинфарктных пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), способными уменьшить вариабельность гликемии и риск гипогликемий, становится актуальной. **Цель.** Изучение эффектов комбинированного применения аГПП-1 и инсулинотерапии на модели острого инфаркта миокарда (ОИМ) у крыс и на уровень маркеров повреждения миокарда, натрийуретического пептида типа В (BNP), динамику эхокардиографических показателей (ЭхоКГ) и показатели гликемии у пациентов с СД2 и ОИМ. **Материалы и методы.** В эксперименте моделировался неонатальный стрептозотоциновый сахарный диабет (СД). Группы животных формировались в зависимости от времени начала терапии инсулином, аГПП-1 (эксенатидом) или комбинированной терапии — до или после ОИМ. Проводилась морфологическая оценка очага ишемии и некроза и оценивалась вариабельность гликемии. В клинической части формировались 2 группы пациентов с СД2 и ОИМ. Первая группа получала стандартную инсулинотерапию, вторая группа — комбинированную терапию инсулином и аГПП-1. Оценивались параметры гликемии, маркеры повреждения миокарда, BNP, динамика ЭхоКГ. **Результаты.** Наблюдалось уменьшение зоны некроза, вариабельности гликемии в группе комбинированной терапии в эксперименте. Уровни тропонина I и креатинфосфокиназы МВ исходно существенно не отличались во всех группах пациентов. У пациентов с аГПП-1 отмечалось снижение вариабельности гликемии, положительная динамика как уровня рго-BNP, так и фракции выброса (ФВ) во время наблюдения. **Заключение.** Наиболее выраженный положительный эффект на течение ОИМ аГПП-1 оказывает при введении до начала реперфузии. Добавление аГПП-1 у пациентов не оказало влияния на динамику маркеров повреждения миокарда, но уменьшало вариабельность гликемии, улучшало динамику лабораторных показателей, отражающих выраженность сердечной недостаточности.

Ключевые слова: кардиопротекция, аГПП-1, инсулин, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Зыков В.А., Тучина Т.П., Лебедев Д.А. и др. Оценка кардиопротективного действия эксенатида при сахарном диабете 2 типа в условиях острой ишемии миокарда в клинике и эксперименте. Трансляционная медицина. 2019;6(4):22–34.

EVALUATION OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF EXENATIDE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE CLINIC AND EXPERIMENT

Zykov V. A.¹, Tuchina T. P.¹, Lebedev D. A.¹, Krylova I. B.²,
Bayramov A. A.¹, Babenko A. Yu.¹, Galagudza M. M.¹,
Kuleshova E. V.¹, Grineva E. N.¹

Corresponding author:

Tuchina Taisiia P.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tayka_91@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Research Institution «Institute of Experimental Medicine», Saint Petersburg, Russia

Received 14 June 2019; accepted
02 September 2019.

Abstract

Background. Insulin therapy is associated with the risk of hypoglycemia, high variability of glycemia. Therefore, therapy with analogues GLP1 becomes relevant for patients with myocardial infarction and diabetes mellitus type 2. These drugs can reduce glycemic variability and risk of hypoglycemia. **Objective.** The effects of combination therapy analogue GLP1 and insulin should be studied in rats with experimental myocardial infarction and the impact of such therapy should be studied on the level of markers of myocardial damage, BNP, dynamics of the echocardiographic parameters and level of glycemia in patients with diabetes mellitus type 2 and myocardial infarction. **Design and methods.** Neonatal streptozotocin diabetes mellitus was modeled in an experiment in rats. Groups of animals were formed depending on the time of the beginning of insulin therapy, analogue GLP1(exenatide) or a combination of these drugs — before or after experimental myocardial infarction. Morphological assessment of ischemia and necrosis areas was carried out and glycemic variability was assessed. Two groups of patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction were formed in the clinical part. The first group received standard insulin therapy, the second group received combination therapy with insulin and exenatide. Parameters of glycemia, markers of myocardial damage, BNP, dynamics of echocardiography were evaluated. **Results.** The decrease of the area of necrosis, was observed in the combination therapy group in the experiment. Troponin I and CPK MV levels did not differ initially in all groups of patients. Reducing glycemic variability, a positive trend of level BNP, and EF was noted in patients with exenatide. **Conclusion.** Exenatide has the most pronounced positive effect on the course of myocardial infarction at the introduction before the start of reperfusion. Exenatide had no effect on the dynamics of markers of myocardial damage, but reduced the glycemic variability, improved the dynamics of laboratory parameters in patients.

Key words: cardioprotection, GLP1, insulin, type 2 diabetes mellitus, myocardial infarction.

For citation: Zykov VA, Tuchina TP, Lebedev DA et al. Evaluation of cardioprotective effect of exenatide in type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the clinic and experiment. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(4):22–34. (In Russ.)

Список сокращений: аГПП-1 — агонист глюкагоноподобного пептида-1, АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — с-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид тип В.

Актуальность

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) риск развития атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни увеличен в 2–4 раза [1], риск ее осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ) — в 3–5 раз [2] и в 2 раза увеличен риск сердечно-сосудистой смерти [3]. Долгое время считалось, что нормализация гликемии является ключевым фак-

тором снижения этих рисков. Однако полученные в исследованиях последних лет данные привели к перестановке акцентов. Все более очевидным становится тот факт, что, несмотря на несомненную предикторную роль в отношении ухудшения прогноза пациентов, переносящих большие сердечно-сосудистые события, в частности острый инфаркт миокарда (ОИМ) [4], гипергликемия и ее интенсивная коррекция в период их развития не столь значима для прогноза [5]. Точно также выбор инсулинотерапии как метода достижения оптимального гликемического контроля у больных, переносящих ОИМ, становится все более дискуссионным. По данным мета-анализа 2015 году, инсулинотерапия достоверно улучшала прогноз только у больных со стрессовой гипергликемией, переносящих ОИМ без подъема сегмента ST, не оказывая существенного влияния на исходы ОИМ у пациентов с СД2, а в группе больных с СД2 и подъемом сегмента ST даже ухудшая их [6, 7, 8]. Между тем накоплены данные, показывающие значимое влияние на прогноз ИМ и смертность таких параметров гликемии, как гипогликемия [9, 10] и вариабельность гликемии [11, 12, 13]. Большинство исследований последних лет демонстрируют, что высокая вариабельность гликемии усугубляет неблагоприятный прогноз при ОИМ и СД2 [13, 14, 15]. Соответственно в представлении об адекватной терапии нарушений углеводного обмена при ОИМ также назрели изменения: пришло понимание необходимости не столько интенсивного снижения уровня гликемии, сколько достижения ее безопасного уровня (ниже 10, в идеале — ниже 8,7 ммоль/л, но не ниже 5 ммоль/л) с минимизацией вариабельности. Это ставит вопрос о включении в терапию периинфарктных пациентов с СД2 других препаратов, способных уменьшить вариабельность гликемии, риск гипогликемий и имеющих самостоятельные положительные плеiotропные эффекты на сердечно-сосудистую систему [16]. Кандидатами на такую роль в настоящее время являются препараты, влияющие на инкретиновые эффекты, в частности аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Оптимальным выбором для начала терапии при поступлении больного с ОИМ является, с точки зрения фармакодинамики, эксенатид как препарат с наиболее коротким периодом начала действия [17] из зарегистрированных в Российской Федерации на момент начала исследования.

К настоящему времени накоплены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на усвоение глюкозы и свободных жирных кислот в миокарде, эндотелий-зависимую вазодилатацию (активация экспрессии генов, регулирующих продукцию оксида азота),

ишемическое preconditionирование миокарда, цитопротекцию кардиомиоцитов [18, 19]. Эффекты аГПП-1 на выработку инсулина и глюкагона носят глюкозозависимый характер, что позволяет существенно снижать вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий [20, 21]. В литературе последних лет уже представлены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на течение ОИМ как на животных моделях [22, 23], так и на группах пациентов с СД2 [24, 25] и без него [24, 26]. Однако в представленных работах оценивались эффекты монотерапии аГПП-1, в то время как в рутинной практике более актуальным представляется сочетание аГПП-1 с инсулинотерапией. Поэтому нашей группой было решено провести трансляционное исследование, задачами которого стали:

1. Изучение влияния на гликемию и выживаемость животных в ходе эксперимента включения в терапию аГПП-1 — эксенатида на разных сроках (до индукции ишемии и в период ишемии) в дополнение к инсулинотерапии на экспериментальной модели ИМ у крыс.

2. Изучение влияния включения в терапию аГПП-1 эксенатида (в дополнение к инсулину) на уровень маркеров повреждения миокарда, натрийуретического пептида типа В (BNP), динамику эхокардиографических показателей (ЭхоКГ) и показатели гликемии (среднюю гликемию, вариабельность гликемии, индекс гипогликемии) на группе пациентов с СД2 типа, переносящих ОИМ.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования

Все экспериментальные исследования проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85–23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Опыты выполнены на 100 крысах самцах линии Wistar. Для моделирования неонатального стрептозотоцинового СД2, который является экспериментальным аналогом СД2 у людей, животным на 4–5 день жизни однократно внутрибрюшинно вводили стрептозотцин, растворенный в цитратном буфере (pH 5,5) в дозе 65 мг/кг [27, 28]. Для отбора крыс в опыт производилась оценка уровня гликемии в возрасте 3 месяцев. В эксперимент включались животные с уровнем гликемии выше 7 ммоль/л натощак и (или) с положительным глюкозотолерантным тестом. Отобранные животные были разделены на следующие группы:

- Группа А — инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ в дозе 0,1 U/kg.

- Группа В — эксенатид за 1,5 часа до ишемии в дозе 140 мг/кг.
- Группа С — инсулин в той же дозе через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию.
- Группа D — эксенатид в той же дозе через 40 минут после ишемии.
- Группа I — эксенатид перед моделированием ОИМ в той же дозе и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию.
- Группа К — контрольная группа животных с СД2.

Моделирование острого инфаркта миокарда проводили через 10–12 недель после индукции СД2 по классической методике коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс *in vivo* путем наложения лигатуры на коронарную артерию. Все экспериментальные процедуры проводились под наркозом. Хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг вводили внутривенно. Для внутривенной инъекции препаратов катетеризировали левую бедренную вену. Моделирование ОИМ проводилось при искусственной вентиляции легких через трахеостому (частота дыхания — 60/мин, дыхательный объем — в пределах 3 мл/100 г массы).

Протокол эксперимента по моделированию ОИМ

ОИМ с последующей реперфузией моделировали путем наложения лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии на 40 минут, после чего снимали лигатуру и восстанавливали коронарный кровоток. Для подтверждения наличия ОИМ снимали ЭКГ в 3 стандартных отведениях. Через 80 минут от начала реперфузии и получения терапии во всех подгруппах эксперимент был завершен.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Проводилось измерение уровня капиллярной глюкозы до начала моделирования ОИМ, через 30, 60, 120 минут после моделирования ОИМ глюкометром Акку-Чек. Глюкоза крови измерялась с использованием диагностических тест-полосок Акку-Чек. Оценивался уровень летальности животных в группах во время эксперимента.

Выполнялся расчет вариабельности гликемии по формуле

$$\lambda = \sum_{n=1}^{\lambda} (\lambda > v)$$

где λ — каждое увеличение уровня глюкозы в крови или снижение, n — число наблюдений,

v — изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л. Эпизодом гипогликемии считалось снижение глюкозы крови ниже 3,5 ммоль/л [29].

Дизайн эксперимента:

1. Индукция сахарного диабета.
2. Начало терапии согласно протоколу в группах А, В, I.
3. Моделирование ОИМ по описанной ранее методике.
4. Начало терапии в группах С, D препаратами согласно протоколу: инсулин в дозе 0,1 Ед/кг массы тела (группа С), эксенатид в дозе 140 мкг/кг (группа D), комбинация терапии инсулином по уровню глюкозы (группа I).
5. После окончания реперфузии, выведение животных из эксперимента.

Клиническая часть исследования

Пациенты с СД2 и ОИМ были включены в открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке влияния терапии инсулином или комбинации инсулина с аГПП-1 эксенатидом на уровень маркеров повреждения миокарда, воспаления, оксидативного стресса, BNP, показатели ЭхоКГ, на течение ОИМ и отдаленный сердечно-сосудистый прогноз.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте 50–75 лет, с установленным диагнозом ОИМ (длительность болевого синдрома не более 24 часов), с сопутствующим СД2, соответствующие разработанным нами критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз ОИМ (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST в 2 и более отведениях и повышением содержания маркеров повреждения миокарда в крови).
2. Наличие СД2 в анамнезе.
3. Длительность болевого синдрома менее 24 часов.
4. Возраст пациентов 50–75 лет.

Критерии исключения:

1. Перенесенный ОИМ в течение года.
2. Сердечная недостаточность выше II класса по классификации Killip.
3. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ф. кл. (по NYHA).
4. Сахарный диабет 1 типа (СД1).
5. СД2 с уровнем глюкозы натощак более 16 ммоль/л или в течение суток более 25 ммоль/л (в том числе по данным анамнеза).
6. Признаки кетоацидоза.
7. Значимые отклонения лабораторных показателей: клиренс креатинина менее 40 мл/мин,

анемия (гемоглобин ниже 90 г/л), повышение уровня билирубина в 2 раза и печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше нормы.

8. Наличие легочной патологии с дыхательной недостаточностью (ДН) II ф. кл. и выше.

9. Тяжелая сопутствующая патология, которая может определять неблагоприятный прогноз для жизни в течение года.

10. Индивидуальные противопоказания пациентов к аГПП-1.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было получено согласно протоколу заседания № 456 от 11.10.2012 г.

Пациенты были разделены на 2 рандомизированные группы: первая группа (сравнения) получала стандартную инсулинотерапию; вторая группа — комбинированную терапию инсулином и эксенатидом. Распределение пациентов в группы осуществлялось путем программы распределения «подкидывания монеты». Распределение пациентов по группам не прогнозировали заранее.

В группу сравнения было включено 22 человека, численность группы пациентов, получавших комбинированную терапию, составила 18 больных.

В отделение реанимации и интенсивной терапии всем пациентам при поступлении проводилась стандартная терапия, согласно рекомендациям Всероссийского национального общества кардиологов (ВНОК) [30]. Выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболизис, вводились анальгетики (преимущественно наркотические), антиагреганты и антикоагулянты, статины в максимально переносимой дозе, нитраты (при сохранении болевого синдрома), препараты для лечения артериальной гипертензии (иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы).

В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, коррекция гликемии у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST проводилась при достижении глюкозы плазмы в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л. Допускалось ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л. Избегали снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л и повышения выше 10,0 ммоль/л. Схема коррекции гликемии в отделении интенсивной терапии была принята следующая: постоянная инфузия инсулина короткого действия (актрапид НМ) при помощи инфузомата со скоростью 1 единица в час для коррекции уровня глюкозы 150 мг/дл (8,3 ммоль/л), 2

единицы — для 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) и так далее в зависимости от клинической ситуации.

Пероральная сахароснижающая терапия при поступлении в отделение реанимации была отменена.

Пациентам второй группы, помимо терапии инсулином, вводили эксенатид в дозе 5 мкг 2 раза в день подкожно (в течение 14 дней), вне зависимости от веса и показателей углеводного обмена. При поступлении в стационар пациенту, соответствующему критериям включения, сразу предлагалось подписать информированное согласие, и в течение первых 24 часов (при рандомизации в группу эксенатида) проводилось введение препарата.

Методы исследования клинической части этапа

Клиническая оценка: обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физикального осмотра с измерением антропометрических параметров [возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ)], клинических параметров [артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД)]. Расчет ИМТ проводился по формуле масса тела (кг)/рост (м²). Измерение АД проводили после 5-минутного отдыха, в положении больного сидя 2 раза с интервалом в 5 минут, фиксировалось среднее значение.

Методы лабораторного обследования:

1. Определение маркеров повреждения миокарда. КФК-МВ определялось с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция (нормы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 1).

2. С-реактивный белок (СРБ) в крови определялся методом турбидиметрии с использованием реактивов и анализатора ARCHITECT 2000i фирмы Abbot, США.

3. Тропонин и натрийуретический пептид тип В определялись методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшета ELx 800 Bio TEK (США), наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

4. Фруктозамин определялся на биохимическом анализаторе Cobas c311, набор фирмы Roche, Швейцария. Контроль для фруктозамина (норма) Precinorm Fructosamin 3*1мл Cobas c311, Roche, Швейцария.

5. Вариабельность гликемии: фиксация данных об уровне гликемии проводилась с 5-минутным интервалом в течение 72 часов с помощью системы постоянного мониторинга гликемии CGMs (Continuous Glucose Monitors) Medtronic Minimed Gold System (System MMT-7102, Medtronic, США). Передача и расшифровка данных CGM проводи-

Таблица 1. Нормальные значения лабораторных показателей

Показатель	Норма
Глюкоза	3,3–6,1 ммоль/л
Креатинфосфокиназа (КФК)-МВ	0–24 МЕ/л
Тропонин	< 0,3 мкг/л
СРБ	0,01–10 мг/л
Натрийуретический пептид тип В (proBNP)	0–125 пг/мл
Фруктозамин	205–285 мкмоль/л

Таблица 2. Влияние эксенатида, инсулина и их совместного применения на углеводный обмен у крыс с экспериментальным СД2 и ИМ

Group	A	B	C	D	I	K
Количество гипогликемий, n	5	1	3	2	1	0
Средняя амплитуда колебаний гликемии, (MAGE), ммоль/л	6,29 ± 0,9*	3,79 ± 0,65*	5,57 ± 1,30	3,6 ± 0,65*	3,6 ± 0,65*	4,48 ± 0,74

Примечания: * — $p < 0,05$; А — группа животных, получающая инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ; В — группа животных, получающих эксенатид за 1,5 часа до ишемии; С — животные, получающие инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; D — животные, получающие эксенатид через 40 минут после ишемии; I — группа животных, получающих эксенатид перед моделированием ОИМ и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; К — контрольная группа животных с СД2.

лись по окончании 72-часового периода исследования. Данные обработаны с помощью компьютерной программы Solutions Software, позволяющей рассчитывать основные параметры вариабельности гликемии за 72-часовой период: структуру гликемии (процентное соотношение временных интервалов нахождения в состоянии гипер-, нормо- и гипогликемии), стандартное отклонение SD, площадь под гликемической кривой в области гипергликемии.

6. У пациентов определялся уровень креатинина крови с последующим расчетом СКФ по MDRD. Кроме того, также был определен уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

7. Инструментальные методы исследования.

ЭхоКГ проводилось на аппарате VIVID 7 трансторакальным доступом в положении лежа на левом боку из 3 классических доступов. Проводилась оценка параметров, отражающих характер ремоделирования миокарда: систолической и диастолической функций, фракции выброса (ФВ), зон и сегментов акинезии и гипокинезии.

ЭКГ проводилась на аппарате Cardiovit AT-102 с расчетами промежутков и амплитуд зубцов

и предварительной оценкой ритма и проводимости. Кроме того, в первые 3 суток пациенты были подключены к постоянному кардиомонитору системы SIMIENS, что позволяло оценивать новые виды аритмий в режиме реального времени и записи.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Для анализа различий в переменных до и после начала терапии исследуемыми препаратами использовали парный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка. В малых выборках описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна–Уитни оценивали достоверность различий независи-

Таблица 3. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа инсулин + эксенатид, n = 18	Группа сравнения (инсулин), n = 22	P
Возраст, лет	75,0 ± 6,2	71,1 ± 8,4	0,7
Мужчин, %	37,5 %	40 %	< 0,05
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 2,4	30,2 ± 3,3	0,8
АД, мм рт. ст.	132,9 ± 9,1 / 80,3 ± 6,5	132,0 ± 7,3 / 78,4 ± 5,7	0,9/0,8
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	11,4 ± 2,3	10,9 ± 4,0	0,9
Фруктозамин при поступлении, мкмоль/л	252,5 ± 24,4	239,5 ± 29,3	0,7
СКФ, mL/min/1,73 m ²	70 ± 12,2	61 ± 9,0	0,56
ЧСС, уд/мин	96 ± 8,2	92 ± 4,6	0,67
ХСН (NYHA) класс	2 ± 0,3	2 ± 0,8	1,0
СН (Killip) класс	2 ± 0,1	2 ± 0,1	1,0

Примечания: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс/АДд — систолическое/ диастолическое артериальное давление; СН — сердечная недостаточность.

мых переменных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Результаты экспериментальной части исследования

Результаты оценки вариабельности гликемии и количества гипогликемий (уровень глюкозы менее 3,5 ммоль/л) представлены в таблице 2.

Мы получили достоверные различия амплитуды колебаний гликемии у животных группы А ($6,29 \pm 0,9$) с группами В ($3,79 \pm 0,65$), D ($3,6 \pm 0,65$) и I ($3,6 \pm 0,65$) ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни). При этом вариабельность гликемии была выше всего в группе А (инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ), значимо ниже в группе В (эксенатид за 1,5 часа до ишемии в дозе 140 mg/kg) и D (эксенатид в той же дозировке через 40 минут после индукции ишемии), группе I (комбинированное применение препаратов). Этому же распределению соответствует и количество гипогликемий в группах. Статистическая обработка по количеству гипогликемий не проводилась в связи с маленькой выборкой, данные приведены в абсолютных числах.

Также была проанализирована смертность животных на различных этапах эксперимента по группам. Результаты представлены на рисунке 1.

Оценка достоверности различий по количеству умерших животных не проводилась в связи с ма-

ленькой выборкой, данные приведены в процентном соотношении числа умерших к общему числу животных в группе, включенных в эксперимент. Количество умерших животных было самым высоким (50 %) в группе А (монотерапия инсулином до индукции ишемии) и самым низким в группе I (комбинированная терапия) и коррелировало с размером очага некроза ($34,7 \pm 3,4$ в группе А и $8,08 \pm 1,6$ в группе I), вариабельностью гликемии (в группе А вариабельность значимо выше, чем в группе I) и частотой гипогликемий (количество гипогликемий в группе I в 5 раз меньше, чем в группе А).

Результаты клинической части исследования

Результаты обследования в зависимости от типа лечения представлены в таблице 3. В группу сравнения (пациенты, получавшие стандартную инсулинотерапию) было включено 22 человека, в исследуемую группу (пациенты, получавшие комбинированную терапию) — 18 больных.

Из таблицы 3 видно, что группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим и лабораторным показателям. Пациентов, принимающих эксенатид или другие препараты группы агПП-1 на амбулаторном этапе и догоспитальном, не было.

В процессе наблюдения оценивалась динамика показателей гемодинамики (систолическое АД / диастолическое АД, частота сердечных сокращений и их вариабельность) в зависимости от харак-

тера терапии, однако статистически значимых различий по этим показателям получено не было.

Не было установлено статистически значимых различий по уровню фруктозамина исходно ($p = 0,06$). Выявлены значимые различия на 14 сутки ($p < 0,0001$) в двух группах пациентов. Исходя из этих данных можно заключить, что пациенты были сопоставимы по качеству контроля гликемии до начала исследования, независимо от получаемой терапии.

Уровни тропонина I и креатинфосфокиназы МВ исходно и на 3 сутки ОИМ существенно не отличались в обеих группах.

Оценка вариабельности гликемии проводилась при помощи CGMS и данные оценки вариабельности представлены на рисунке 2.

Из графика видно, что у пациентов с комбинированной терапией отмечалось статистически значимое снижение вариабельности гликемии на 3 сутки терапии (по критерию Манна–Уитни, $p < 0,0001$) (рис. 2). При этом средние значения вариабельности гликемии составляли: $3,11 \pm 0,4$ — группа сравнения и $5,29 \pm 0,7$ — основная группа. Время пребывания в диапазоне гликемии ниже $3,9$ ммоль/л равнялось 0 в опытной группе, что было

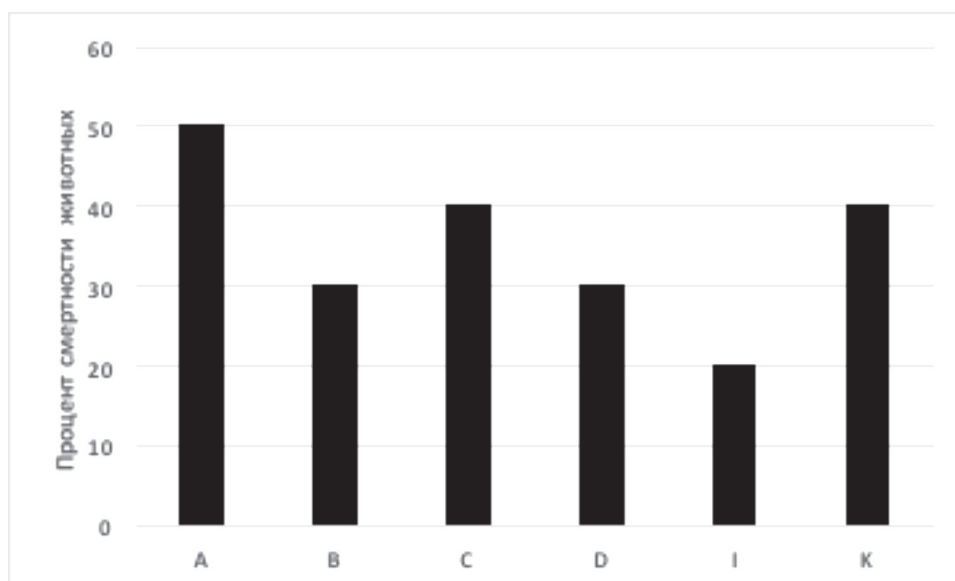


Рис. 1. Процент смертности животных с СД2 и ОИМ в зависимости от характера терапии:

А — группа животных, получающая инсулин за 1,5 часа до моделирования ОИМ; В — группа животных, получающих эксенатид за 1,5 часа до ишемии; С — животные, получающие инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; D — животные, получающие эксенатид через 40 минут после ишемии; I — группа животных, получающих эксенатид перед моделированием ОИМ и инсулин через 40 минут после наложения лигатуры на коронарную артерию; К — контрольная группа животных с СД2

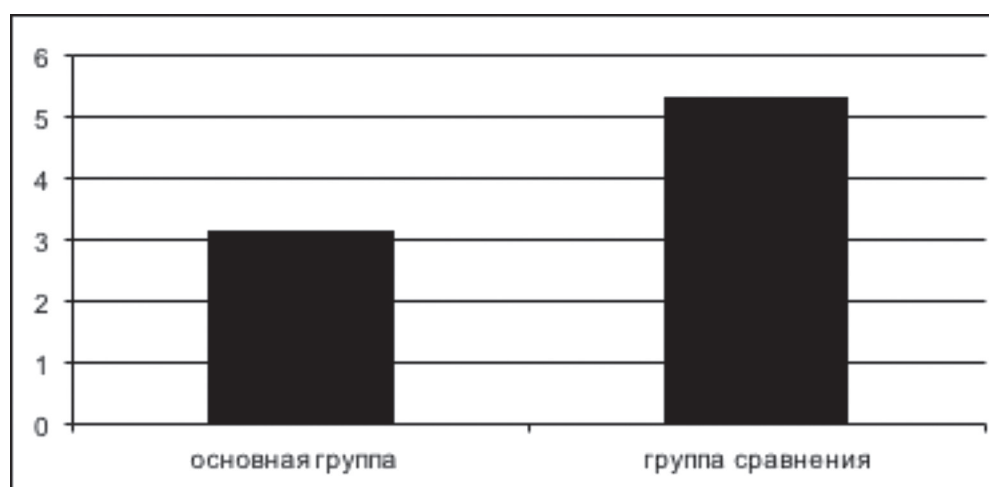


Рис. 2. Вариабельность гликемии у пациентов с ОИМ и СД2 в течении 3 первых суток ОИМ в зависимости от характера терапии (ммоль/л)

статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,02$).

Оценка сократительной функции миокарда проводилась по данным ЭхоКГ (ФВ). Измерение ФВ было выполнено исходно, на 3 и 14 сутки у пациентов обеих групп (рис. 3).

Были установлены достоверные различия при сравнении ФВ. У пациентов группы сравнения ФВ практически не изменилась к 3 суткам по сравнению с исходной, а к 14 суткам существенно снизилась. В то же время у пациентов в группе, получавшей аГПП-1, не было выявлено достоверного изменения ФВ к 3 суткам, однако отмечена тенденция к увеличению ФВ к 14 суткам ($p = 0,24$ при сравнении с исходной) (рис. 3).

Для оценки прогноза развития и течения сердечной недостаточности также изучалась концен-

трация в крови BNP. Уровень BNP оценивался исходно, на 3 и 14 сутки у пациентов обеих групп (рис. 4).

В основной группе выявлены статистически значимые ($p = 0,01$ по критерию Фридмана) различия в 3 измерениях BNP (исходно, на 3 и 14 сутки), при этом на 3 сутки BNP несколько увеличился, а к 14 суткам существенно снизился. В группе сравнения не установлено статистически значимых различий динамики BNP ($p = 0,22$). На основании качественного анализа ранговых статистик можно заключить, что BNP увеличен к 14 суткам терапии у пациентов группы сравнения по сравнению с исследуемой.

Таким образом, в исследуемой группе выявлена положительная динамика как уровня BNP (снижение), так и ФВ (увеличение) к 14 суткам терапии по сравнению с группой сравнения.

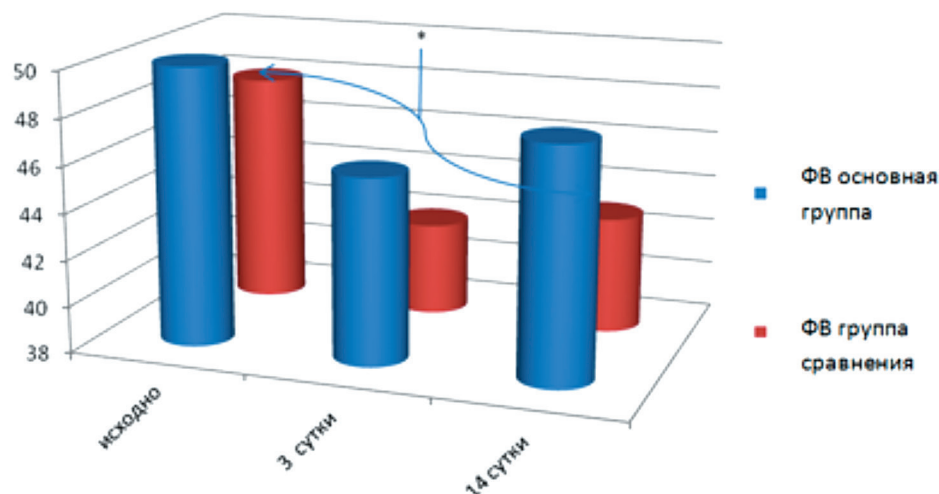


Рис. 3. Динамика фракции выброса в группах сравнения, оцененная по критерию Фридмана (* $p < 0,05$)

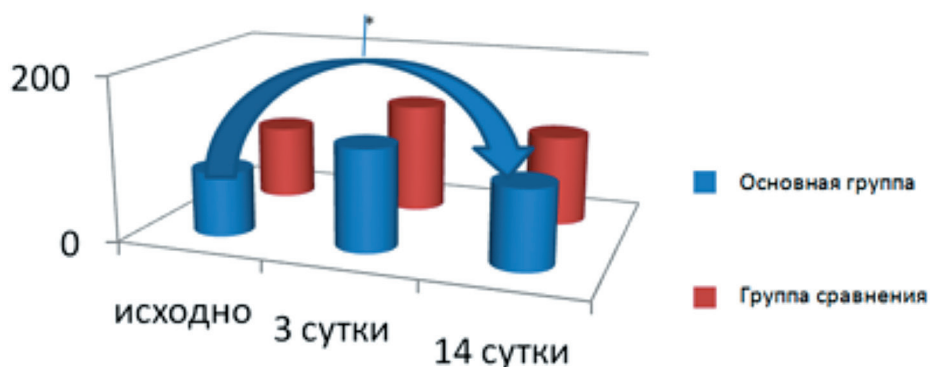


Рис. 4. Динамика уровня pro-BNP у больных в зависимости от характера терапии (* $p < 0,05$)

Учитывая, что для инфаркта миокарда характерно наличие системной и локальной воспалительной реакции, активация острофазовых белков, в частности С-реактивного белка (СРБ), изучалась динамика этого показателя в процессе наблюдения. Уровень СРБ определялся исходно и на 14 сутки инфаркта. Полученные результаты представлены на рисунке 4.

Выявлены статистически значимые различия динамики уровня СРБ в обеих группах. При этом в группе сравнения произошло значимое повышение уровня СРБ по сравнению с исходным ($p = 0,009$ по критерию Вилкоксона), а в исследуемой группе — его значимое снижение ($p = 0,001$).

Исходно статистически значимые различия в уровне СРБ отсутствуют ($p = 0,11$ по критерию Манна–Уитни), но на 14 сутки лечения выявлялись существенные статистически значимые различия ($p < 0,0001$) у пациентов основной группы — уровень СРБ стал ниже, чем у пациентов группы сравнения.

При анализе достижения конечных точек на 14 сутки наблюдения установлено, что в основной группе у 2 человек были достигнуты конечные точки (ранняя постинфарктная стенокардия и острая левожелудочковая недостаточность), а в группе сравнения у 5 человек (ранняя постинфарктная стенокардия — 2 случая, острая левожелудочковая недостаточность — 1 случай, новые нарушения ритма, ранее незафиксированные — 2 случая).

Таким образом, полученные данные за период наблюдения пациентов в стационаре (14 суток) демонстрируют значительно меньшее количество случаев достижения конечных точек в исследуемой группе.

Обсуждение и выводы

Результаты, полученные в экспериментальной части нашей работы, подтверждают продемонстри-

рованные в более ранних исследованиях данные о кардиопротективном эффекте эксенатида [22]. В отличие от близких по дизайну экспериментальных исследований, в которых была продемонстрирована способность аГПП-1 уменьшать размер очага некроза миокарда при введении препарата в течение 3–7 дней до индукции ишемии [30], мы сравнили эффект препарата при его введении непосредственно до и после индукции ишемии (перед началом реперфузии). Такой дизайн позволяет получить ответ на вопрос — имеет ли смысл начинать терапию аГПП-1 при развитии ОИМ, если ранее она не проводилась? Аналогичный дизайн — введение препарата в период реперфузии был использован в работе D. P. Sonne и соавторов (2008) [23], но исследование проводилось на выделенном перфузируемом сердце крысы и для введения использовался эксентин-4. В этом исследовании введение эксентина-4 привело к уменьшению ишемического повреждения, но характер данного эксперимента крайне слабо имитирует реальные клинические условия. В исследовании наших коллег [32] было установлено, что при интракоронарном введении метформина (модель перфузируемого сердца) происходит значимое уменьшение зоны инфаркта ($p = 0,008$, в сравнении с контрольной группой), а системное введение метформина (внутрибрюшинно) не приводило к уменьшению очага ишемического повреждения. Еще одним важным отличием нашего исследования является использование комбинированного введения инсулина и эксенатида. Следует отметить, что инсулинотерапия у животных с экспериментальным сахарным диабетом сопряжена с существенными сложностями — высокая частота гипогликемий, значительные колебания гликемии. В то же время предложенный нами протокол исследования максимально приближен к клинической ситуации и обеспечивает оптимальную трансляцию результатов в клинику.

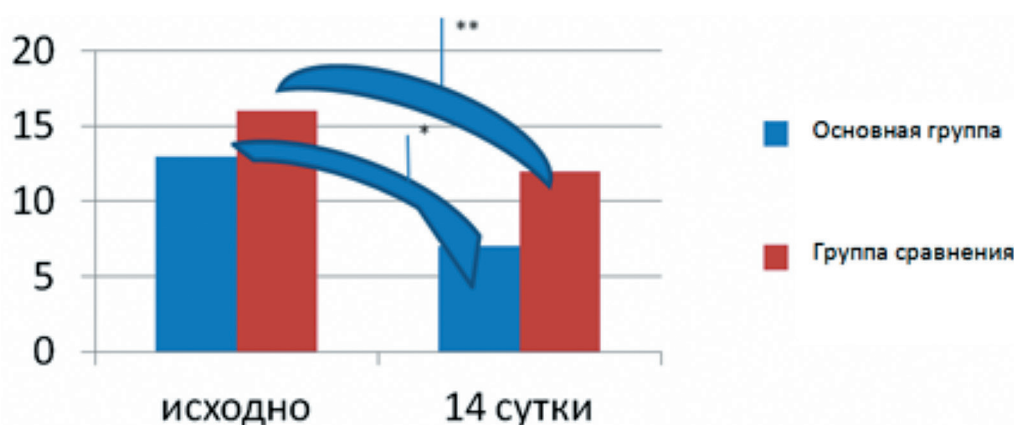


Рис. 5. Динамика уровня СРБ в зависимости от характера терапии (* и ** $p < 0,05$)

Как было показано в наших более ранних публикациях отношение зоны некроза миокарда к зоне ишемии — наихудшее в группе, в которой введение инсулина было начато до индукции ишемии [31]. При введении препаратов перед реперфузией различия в соотношении размеров зоны некроза к зоне ишемии миокарда меньше, однако в группах с добавлением эксенатида соотношение было лучшим, чем в группе инсулинотерапии, что сопровождалось также наиболее низкой вариабельностью гликемии и лучшей выживаемостью. Самый минимальный объем зоны некроза миокарда был в группе животных, у которых введение эксенатида было начато до индукции ишемии. Таким образом, наиболее выраженный положительный эффект на течение ОИМ терапия агППП-1 оказывает при начале введения до начала реперфузии. Это можно объяснить тем, что, несмотря на использование в эксперименте быстродействующего препарата, достижение необходимой концентрации в миокарде и развитие его эффектов успевает сформироваться только при введении препарата до индукции ишемии.

Эти экспериментальные данные совпадают с результатами клинической части, где у пациентов, которым на этапе перед началом реперфузии в терапию был добавлен эксенатид, отмечалось уменьшение вариабельности гликемии, числа гипогликемий и лучшая динамика маркеров повреждения миокарда. При клинической оценке эти пациенты имели меньшую частоту неблагоприятных событий.

Добавление к стандартной терапии инсулином эксенатида у пациентов с СД2, переносящих ОИМ, не оказало существенного влияния на динамику изменения маркеров повреждения миокарда в первые 3 суток ИМ, но обеспечило уменьшение вариабельности гликемии и улучшило динамику лабораторных (BNP) показателей, отражающих выраженность сердечной недостаточности. При этом различия между группами на 3 суток лечения были статистически малозначимы, но достигли статистической значимости к 14 суткам ОИМ, что подтверждает наше предположение о том, что для развития кардиопротективных эффектов эксенатида требуется определенный временной интервал. В группе, получавшей эксенатид, также отмечалось существенное улучшение раннего прогноза пациентов, выражавшееся в уменьшении процента пациентов с развившимися новыми аритмиями, нестабильной стенокардией в первые две недели после перенесенного ИМ. Оценить влияние данной терапии на смертность не представилось возможным в силу малого объема выборки и отсутствия умерших пациентов.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить наличие позитивных эффектов от включения в терапию агППП-1, которые опосредуются как минимум через снижение вариабельности гликемии и риска развития гипогликемий в периинфарктный период. Ограничением данного исследования является малый объем выборки. В силу низкой частоты использования эксенатида в рутинной клинической практике в Российской Федерации, включить в исследование пациентов, получавших эксенатид на момент развития инфаркта, не представилось возможным, поэтому клиническая часть исследования была ограничена оценкой пациентов, которым данная терапия была начата в периинфарктном периоде. Однако данная публикация представляет собой промежуточный анализ, и набор больных продолжается, что позволит в дальнейшем представить результаты у большего количества больных. Для окончательных выводов о эффективности использования агППП-1 в данной популяции необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 17-75-300-52 от 04.08.2017.

Список литературы / References

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-Aged Men. *JAMA*. 2002;288(21):2709–2716.
2. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients with Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014–1019.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
4. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C et al. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(6):412–424.
5. Singh K, Hibbert B, Singh B et al. Meta-analysis of Admission Hyperglycaemia in Acute Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Angioplasty: A Cause or a Marker of Mortality? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):220–228.
6. Birkhead J, Weston C, Timmis A et al. The Effects of Intravenous Insulin Infusions on Early Mortality for

- Patients with Acute Coronary Syndromes Who Present with Hyperglycaemia: A Matched Propensity Analysis Using Data from the MINAP Database 2008–2012. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):344–352.
7. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367.
 8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive Versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297.
 9. Goyal A, Mehta SR, Díaz R et al. Differential Clinical Outcomes Associated with Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;120(24):2429–2437.
 10. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized with Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(15):1556–1564.
 11. Siegelar SE, Kerr L, Jacober SJ et al. A Decrease in Glucose Variability Does Not Reduce Cardiovascular Event Rates in Type 2 Diabetic Patients after Acute Myocardial Infarction: A Reanalysis of the HEART2D Study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):855–857.
 12. Zhang X, Xu X, Jiao X et al. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:576916.
 13. Su G, Mi SH, Tao H et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events after Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1026–1032.
 14. Krinsley JS. Glycemic Variability: A Strong Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008–3013.
 15. Donati A, Damiani E, Domizi R et al. Glycaemic Variability, Infections and Mortality in a Medical-Surgical Intensive Care Unit. *Crit Care Resusc*. 2014;16(1):13–23.
 16. Babenko AY, Krasilnikova EI, Likhonosov NP et al. Different Antihyperglycaemic Drug Effects on Glycaemic Variability in Type 2 Diabetic Patients. *Saharnyj diabet=Diabetes*. 2014;4:72–80. In Russian [Бабенко А. Ю., Красильникова Е. И., Лихоносов Н. П. и др. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;4:72–80].
 17. Bond A. Exenatide (Byetta) as A Novel Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19(3):281–284.
 18. Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;124(21):2285–2289.
 19. Ryan D, Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1119–1129.
 20. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide Versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559–569.
 21. Irace C, Fiorentino R, Carallo C et al. Exenatide Improves Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1261–1263.
 22. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury Is Attenuated by Intact Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) in The In Vitro Rat Heart and May Involve The p70s6K Pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):253–256.
 23. Sonne DP, Engström T, Treiman M et al. Protective Effects of GLP-1 Analogues Exendin-4 and GLP-1(9-36) Amide Against Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Heart. *Regul Pept*. 2008;146(1–3):243–249.
 24. Lønborg J, Vejlsøstrup N, Kelbæk H et al. Exenatide Reduces Reperfusion Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491–1499.
 25. Monji A, Mitsui T, Bando YK et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Activation Reverses Cardiac Remodeling Via Normalizing Cardiac Steatosis and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(3):H295–304.
 26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 in Patients with Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction after Successful Reperfusion. *Circulation*. 2004;109(8):962–965.
 27. Peterson RG, Jackson CV, Zimmerman K et al. Characterization of the ZDS Rat: A Translational Model for the study of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:487816.
 28. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dmitriev YV et al. A Novel Model of Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy in Rats. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2016;3(4):44–55. In Russian [Байрашева В. К., Бабенко А. Ю., Дмитриев Ю. В. и др. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс. *Трансляционная медицина*. 2016;3(4):44–55.]
 29. Wang Z, Yang Y, Xiang X et al. Estimation of the Normal Range of Blood Glucose in Rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2010;39(2):133–137,142.
 30. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R Agonist Liraglutide Activates Cytoprotective Pathways and Improves Outcomes after Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Diabetes*. 2009;58(4):975–983.
 31. Zykov VA, Tuchina TP, Lebedev DA et al. Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Analogs in Combination with Insulin on Myocardial Infarct Size in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2018;9(9):149–156.
 32. Kravchuk EN, Grineva EN, Smolina NA et al. The Effect of Metformin on Myocardial Tolerance to Ischemia-Reperfusion in Diabetes Mellitus Type 2 in Experimental and Clinical Settings. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya=Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(4):81–87. In Russian [Кравчук Е. Н., Гринева Е. Н., Смолина Н. А. и др. Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии при сахарном диабете 2 типа в эксперименте и клинической практике. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013;12(4):81–87].

Информация об авторах:

Зыков Владислав Анатольевич, врач-кардиолог, соискатель ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тучина Таисия Павловна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Денис Андреевич, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Крылова Ирина Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ «ИЭМ»;

Байрамов Алекбер Азизович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии, заместитель директора Института эндокринологии по научной работе, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор Института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zykov Vladislav A., Cardiologist, Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tuchina Taisiia P., Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Lebedev Denis A., Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Krylova Irina B., PhD, Senior Researcher, Federal State Budgetary Research Institution «Institute of Experimental Medicine»;

Bayramov Alekber A., Dr. Sc., Assistant Director of the Institute of Endocrinology for the Scientific Work, Leading Scientific Researcher of the Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Babenko Alina Yu., Dr. Sc., Chief Researcher of the Institute of Endocrinology Almazov National Medical Research Centre;

Galagudza Mikhail M., Dr. Sc., Director of the Institute of Experimental Medicine, Chief Researcher of the Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Head of the Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre;

Kuleshova Elvira V., Dr. Sc., Professor of the Department of Internal Medicine, Chief Researcher of the Research Institute of Coronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Grineva Elena N., Dr. Sc., Professor, Director of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТУБУЛОПАТИИ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лаврищева Ю. В.¹, Яковенко А. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrischeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.05.2019
и принята к печати 04.08.2019.

Резюме

Длительное время считалось, что наследственные тубулопатии, проявляющиеся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза, являются исключительно прерогативой педиатров. Однако современные представления о патогенезе наследственных тубулопатий, методах их диагностики и лечения, привели к тому, что встреча «взрослого» нефролога с данной патологией наблюдается не так уж и редко. С одной стороны, резко возросла выживаемость пациентов, у которых наследственные тубулопатии диагностированы в детском и даже в антенатальном возрасте. С другой стороны, появляется все больше клинических данных о возможности манифестации наследственных тубулопатий в молодом и даже пожилом возрасте. Так или иначе, «взрослые» нефрологи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказалось не готово к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется, что приведенное ниже описание клинического наблюдения может в какой-то мере восполнить данный пробел.

Ключевые слова: наследственные тубулопатии, синдром Гительмана, ионный гомеостаз, кислотно-основной гомеостаз, клиническое наблюдение, гипокалиемия.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А. Наследственные тубулопатии в практике «взрослого» нефролога. Клинический случай. Трансляционная медицина. 2019;6(4):35–41.

HEREDITARY TUBULOPATHY IN THE PRACTICE OF ADULT NEPHROLOGY. CASE REPORT

Lavrishcheva Yu. V.¹, Yakovenko A. A.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lavrishcheva Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: lavrishaeva@gmail.com

Received 14 May 2019; accepted 04 August 2019.

Abstract

For a long time it was believed that hereditary tubulopathies, manifested by a wide range of peculiar disorders of ionic and acid-base homeostasis, are exclusively the prerogative of pediatricians. However, modern ideas about the pathogenesis of hereditary tubulopathies, methods of their diagnosis and treatment, have led to the fact that the meeting of an “adult” nephrologist with this pathology is not so rarely observed. On the one hand, the survival rate of patients whose hereditary tubulopathies were diagnosed in children, and even in antenatal age, has sharply increased. On the other hand, there are more and more clinical data on the possibility of manifestation of hereditary tubulopathies in young and even old age. One way or another, “adult” nephrologists more and more often began to observe patients with the hereditary tubulopathies described above. However, it should be recognized that most of us (Russian “adult” nephrologists) turned out to be unprepared for the current situation due to insufficient acquaintance with this rather rare, but very interesting pathology. It seems that the following description of clinical observation can to some extent fill this gap.

Key words: hereditary tubulopathy, Hittelman syndrome, ionic homeostasis, acid-base homeostasis, clinical observation, hypokalemia.

For citation: Lavrishcheva YuV, Yakovenko AA. Hereditary tubulopathy in the practice of adult nephrology. Case report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):35–41. (In Russ.)

Список сокращений:

АД — артериальное давление; СГ — синдром Гительмана; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; NCCT — тиазид-чувствительный транспортер.

Введение

Синдром Гительмана относится к наследственным тубулопатиям, передающимся по аутосомно-рецессивному типу и проявляющимся широким спектром своеобразных нарушений ионного и кислотно-основного гомеостаза. Довольно долгое время синдром Гительмана (СГ) считался прерогативой педиатров. Однако накопление опыта в диагностике и лечении этого состояния привело к тому, что стала возрастать вероятность столкновения с ним и «взрослых» нефрологов. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых те или иные

варианты СГ выявлялись в детстве и даже в антенатальном периоде доживают до взрослого возраста, переходя под наблюдение «взрослых» нефрологов. С другой стороны, есть много сведений о том, что в ряде случаев данная наследственная тубулопатия впервые манифестирует у взрослых, молодых или даже пожилых людей [1].

В 1966 году Н. J. Gitelman и соавторы представили истории болезни трех пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом калия и хроническим дерматитом вследствие потерь указанных ионов с мочой [2]. Заболевание также протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперреинемии. Описанное состояние получило название «синдром Гительмана».

Распространенность СГ в точности неизвестна. Полагают, что в Швеции она достигает 19 случаев на 1 млн населения, тогда как в Японии — 1030.

В целом, частоту встречаемости СГ оценивают, как 25 случаев на 1 млн общей популяции. По некоторым оценкам доля гетерозиготных носителей дефектных генов СГ может достигать 1 % среди представителей европеоидной расы. Это позволяет рассматривать синдром Гительмана в качестве одной из наиболее распространенных наследственных тубулопатий [3].

Этиология СГ определяется дефектом гена SLC12A3, кодирующим тиазид-чувствительный транспортер (NCCT) в дистальном извитом канальце [4]. При этом корреляция генотип-фенотип отсутствует, поэтому у пациентов с одной и той же мутацией могут проявляться большие различия в симптомах, даже в пределах одной семьи [5]. Потеря функции NCCT приводит к нарушению реабсорбции натрия, калия, хлора в дистальном извитом канальце, что в конечном итоге сопровождается потерями данных ионов с мочой и, в частности, развитием гипокалиемии. При этом следует отметить, что схожие нарушения ионного гомеостаза наблюдаются при применении петлевых диуретиков. Нарушение ионного гомеостаза вследствие нарушения функции NCCT приводит к гиповолемии с вторичной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при этом для пациентов с СГ характерно нормальное или даже низкое значение артериального давления (АД). В то же самое время активация РААС и, прежде всего, нарастание уровня альдостерона способствуют усилению канальцевой секреции калия, что еще больше усиливает выраженность гипокалиемии. Одной из отличительных черт СГ является развитие выраженной гипокальциурии, возникающей в результате пассивной реабсорбции кальция в проксимальных канальцах вследствие усиления обратного всасывания натрия там же из-за сокращения эффективного объема внеклеточной жидкости. Также для СГ характерна гипомагниемия, возникающая вследствие уменьшения активности TRPM6 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 6), расположенного в дистальном извитом канальце, что ведет к значительным почечным потерям магния [6]. Выраженная гипомагниемия ведет к развитию хондрокальциноза, симптомами которого являются отек, покраснение и болезненность в пораженных суставах. Гипомагниемия и гипокальциурия может отсутствовать менее чем у 10 % пациентов. Также при СГ была отмечена тенденция к легкой гипофосфатемии. Характерные для пациентов с СГ гипохлоремия и гипокалиемия ведут к развитию метаболического алкалоза, свою роль в развитии которого играет активация РААС, за счет гиперальдостеронизма стимулируется вход калия в обмен на водород в вставочные клетки свя-

зующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, что ведет к почечной потере протонов.

Клиническая картина СГ проявляется гипокалиемией, гипохлоремическим (гипокалиемическим) алкалозом, той или иной степенью активации РААС, нормальными или сниженными уровнями АД. Часто клиника СГ практически отсутствует и проявляется лишь незначительными жалобами на влечение к соли, общую усталость, слабость, головокружение, жажду, мышечную слабость или судороги, сердцебиение. При этом следует отметить, что при расспросе 45 % взрослых с СГ считают свои симптомы умеренной или серьезной проблемой со значительным неблагоприятным влиянием на качество их жизни [7]. Степень выраженности симптомов варьируется в широких пределах. Пациенты с более тяжелым поражением сообщают о снижении качества жизни, генерализованной мышечной слабости, неспособности работать в течение длительных периодов времени, жажде соли и полиурии [8].

Так или иначе, «взрослые» врачи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказалось не готовым к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется, что приведенное ниже описание клинического наблюдения может в какой-то мере восполнить данный пробел.

Больная, 33 года, поступила на отделение нефрологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в плановом порядке по направлению нефролога с жалобами на выраженную общую слабость, судороги нижних и верхних конечностей, эпизоды тошноты. Из анамнеза известно, что до конца 2018 года (до 32 лет) считала себя здоровой, о заболевании почек и мочевыводящих путей, изменений в анализах мочи ничего не знала. Повышение уровня АД не регистрировалось. Со слов пациентки в 2017 году отмечались припухание мелких суставов кистей, стоп, коленных суставов, локтевых суставов. К врачам не обращалась, обследование по поводу данной патологии не проводилось. В начале мая 2018 года пациентка выполняла косметическую процедуру (мезотерапия лица), процедура сопровождалась отеком лица. Пациентка самостоятельно начала прием фуросемида в дозе 80 мг ежедневно в течение 7 дней. 18.05.2018 пациентка отметила появление болей в поясничной области справа, лихорадка до 39 °С с ознобом. Обратилась за помощью в скорую медицинскую помощь, с диагнозом «окклюзионный пиелонефрит» госпитализирована на отделение урологии.

Заподозрен острый правосторонний пиелонефрит, выполнено стентирование правого мочеточника. Во время стационарного лечения в биохимических анализах крови: креатинин 120 мкмоль/л. За время госпитализации проводилась инфузионная терапия (документация не предоставлена, группы препаратов не известны). Через 1 месяц стент удален. В дальнейшем пациентка стала отмечать появление слабости, тошноты, прогрессирующее снижение массы тела (около 10 кг в течение всей болезни). В анализах крови обращало на себя внимание повышение уровня креатинина в динамике до максимальных цифр — 700 мкмоль/л. Также с июня 2018 года обращало на себя внимание прогрессирующее снижение уровня калия до минимальных показателей — 1,9 ммоль/л. Пациентка обращалась к нефрологам по месту жительства. С октября 2018 года в анализах крови зафиксирована анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 105 г/л), данное состояние было расценено как проявление хронической болезни почек, назначена терапия препаратами эритропоэтина, на фоне данной терапии имело место повышение уровня гемоглобина до 115 г/л. 14.03.2019 пациентка самостоятельно обратилась к нефрологу в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на общую слабость, судороги нижних конечностей, снижение аппетита. По предоставленным лабораторным данным: креатинин 560 мкмоль/л, мочевины 11,6 мкмоль/л, калий 2,1 ммоль/л, гемоглобин 112 г/л, в общем анализе мочи — без патологических изменений. Пациентке была рекомендована плановая госпитализация в профильное отделение. По результатам проведенного обследования при поступлении в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 19.03.2019:

- **Биохимический анализ крови:** креатинин 711 мкмоль/л, мочевины 17,1 мкмоль/л, калий 2,6 ммоль/л, мочевая кислота 398 мкмоль/л, магний 1,05 ммоль/л, натрий 130 ммоль/л, хлор 69 ммоль/л, кальций ионизированный 1,04 ммоль/л (динамика биохимических показателей крови представлена в таблице 1).

- **Кислотно-основное равновесие:** pH 7,61 ед., BE 26,6 ммоль/л, HCO₃ 53,9 ммоль/л (динамика показателей кислотно-основного состояния крови представлена в таблице 2).

- **Клинический анализ крови:** эритроциты $3,73 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 119 г/л, лейкоциты $5,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч.

- **Общий анализ мочи:** отн. плотность 1010, белок 0,3 г/л, мочевой осадок без изменений (динамика показателей общего анализа мочи представлена в таблице 3).

- **Комплексное функциональное обследование почек (КФО):** снижение фильтрационной способности почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле EPI 5,97 мл/мин/1,73² соответствует 5-ой стадии хронической болезни почек (ХБП). Гомеостатическая способность почек нарушена азотемией, гипокалиемией, гипохлоремией, тенденция к гиперкальциемии, гиперфосфатемии. В действующих нефронах осмотический диурез, выраженный салурез. Высокая секреция калия. Значительно снижена экскреция большинства осмотически активных веществ. Выраженная бикарбонатурия (pH мочи 9,0). Суммарная экскреция водородных ионов снижена значительно (полностью подавлена экскреция титруемых кислот). Клиренс креатинина низкий. Протеинурия умеренная (данные показателей функционального обследования почек представлены в таблице 4).

Таблица 1. Показатели биохимического исследования сыворотки крови

Показатель	Дата исследования			
	19.03.2019	21.03.2019	25.03.2019	01.04.2019
Креатинин, ммоль/л	711	678	626	644
Мочевина, мкмоль/л	17,1	15,1	11,5	13,7
Холестерин общий, ммоль/л	6,43	—	—	—
Щелочная фосфатаза, Е/л	65	—	—	—
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,09	—	1,12	—
Натрий, ммоль/л	134	138	130	131
Калий, ммоль/л	2,2	2,7	3,7	4
Общий белок	76	72	75	—

Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатель	Дата исследования			
	20.03.2019	21.03.2019	26.03.2019	05.04.2019
pH	7,61	7,50	7,45	7,51
PCO ₂ , мм рт. ст.	71,3	82,4	82,3	53,4
BE, ммоль/л	27,8	26,6	27,1	26,7
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	55,9	53,9	56,5	55,0
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	53,9	52,6	52,4	52,3
PO ₂ , мм рт. ст.	125	161	42	69,3

Таблица 3. Показатели общего анализа мочи

Показатель	Дата исследования	
	19.03.2019	03.04.2019
Отн. плотность	1010	1010
Реакция	8	8
Белок, г/л	0,30	0,20
Глюкоза	–	–
Лейкоциты, в п/зр	2-4-6	–
Эритроциты, в п/зр	–	–
Цилиндры, в п/зр	–	–

Таблица 4. Показатели функционального обследования почек

Показатель	В крови, ммоль/л	В моче, ммоль/л	Суточная экскреция, ммоль/24	Клиренс, мл/мин
Креатинин	0,710	6,67	7,34	9,22
Мочевина	11,4	65,6	72,16	5,65
Калий	3,1	36,4	40,04	11,53
Натрий	137,0	101,0	111,1	0,72
Са общий	2,56	0,75	0,83	0,29
Хлор	73	19	20,9	0,26
Фосфор	1,49	8,9	9,79	5,86
Суточная потеря белка, г/24	–	0,54	–	–

- **Иммунологическое обследование:** антинуклеарный фактор методом нРНК на Нер 2 клетках не обнаружен; комплемент С3, С4 в норме, антитела к двуспиральной ДНК (IgA, IgM, IgG) screen отрицательные, антитела к базальной мембране клубочков не обнаружены, антитела к миелопероксидазе не обнаружены.

- **Определена концентрация альдостерона в плазме (КАП):** 13 500 пг/мл.

- **УЗИ почек и надпочечников:** правая почка размером 9,7 × 4,1 см, паренхима — лоцируются пирамидки пониженной эхогенности диаметром до 0,9 см, толщина 1,3 см; контуры — ровные; эхогенность — повышена, чуть выше печени; чашечно-лоханочный комплекс — не изменен; в проекции почки без особенностей. Левая почка размером 9,8 × 4,6 см, паренхима — лоцируются пирамидки пониженной эхогенности диаметром до 0,9 см, толщина 1,4 см; контуры — ровные; эхогенность — повышена, чуть выше печени; чашечно-лоханочный комплекс — не изменен; проекции почки без особенностей.

- **Консультация эндокринолога:** гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за альдостерому нет.

В ходе проведенного обследования данных за артериальную гипертензию не получено, эндокринная патология исключена. Пациентке было решено выполнить нефробиопсию. Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, импрегнация солями серебра по Джонсу, трихром по Массону. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 75 клубочков (СМ-50, ИФ-25); из них полностью склерозированы 7 (9 %) клубочков (СМ-5, ИФ-2). Клубочки умеренно увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности; без сегментарного гломерулосклероза и полулуний. Гломерулярная базальная мембрана визуально не утолщена, одноконтурная; равномерно импрегнирована солями серебра. Диффузные распространенные, интерстициальные, крупно- и мелкоочаговые скопления кристаллов кальция фосфата; при окраске гематоксилином — ярко-базофильные. В просветах канальцев диффузно определяются: многочисленные скопления кристаллов кальция фосфата; многочисленные глыбчато-гомогенные цилиндры с преобладанием коричневого пигмента; комбинированные цилиндры, представленные обоими вышеуказанными компонентами. Тотальный острый канальцевый некроз в виде полной утраты щеточной каймы и резкого уплоще-

ния клеток. Диффузное умеренное тубуло-интерстициальное воспаление с участием лимфоцитов, плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов. Просветы канальцев свободны; цилиндров нет. Умеренная атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембраны (40 %). Умеренный интерстициальный фиброз (40 %). Артериолы и артерии мелкого и среднего калибров без патологических изменений. Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на криostatных срезах прямым методом с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda. Со всеми реагентами результат отрицательный. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к миоглобину. В цилиндрах глыбчато-гломерулярная экспрессия миоглобина (++/+++).

Заключение: диффузный выраженный нефрокальциноз — диффузная выраженная миоглобинурия — гипокалиемический рабдомиолиз (K+ 2,0–2,6; КФК 251; миоглобин 564). Тотальный острый канальцевый некроз; умеренное тубуло-интерстициальное воспаление; умеренный тубуло-интерстициальный фиброз (40 %); полный гломерулосклероз (9 %).

В ходе данной госпитализации проводилась инфузионная терапия, рег ос препаратами калия, калийсберегающими диуретиками. На этом фоне отмечено снижение уровня креатинина до 644 мкмоль/л, мочевины в пределах 11 ммоль/л, уровень калия в динамике с нарастанием до 4 ммоль/л.

Таким образом, результаты динамического наблюдения пациентки показали наличие у нее стойкой гипокалиемии с клиническими проявлениями (тетания, мышечная слабость), гипомагниемии. Также наблюдался выраженный метаболический алкалоз, нормальный уровень АД. Такая клиническая картина в первую очередь характерна для СГ [9]. Вероятность других состояний с наличием гипокалиемии и алкалоза, в частности синдрома Конна, синдрома Лидля, вторичного альдостеронизма, крайне мала. Практически все эти заболевания сопровождаются стойкой и высокой артериальной гипертензией, которая никогда не регистрировалась у обсуждаемой пациентки. Против синдрома Конна свидетельствует и отсутствие изменений УЗИ картины надпочечников, данные дуплексного сканирования и доплерографии сосудов почек (заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено; данных за повышение внутривисочеч-

ного сосудистого сопротивления не выявлено) также служат дополнительным аргументом против вторичного альдостеронизма. У данной пациентки не вызывал сомнения диагноз синдрома Гительмана, в связи с чем выполнение генетического обследования было не целесообразно. Также данное обследование не повлияло бы на тактику лечения пациентки [10]. Варианты лечения СГ варьируются в зависимости от типа, но могут включать в себя достаточную доставку жидкости, замену электролита, питательную поддержку, ингибирование простагландина и нарушение оси РААС. На наш взгляд, представленное клиническое наблюдение иллюстрирует интересный вариант СГ, который могут встретить не только педиатры, но и «взрослые» нефрологи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):121–134.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A New Familial Disorder Characterized by Hypokalemia and Hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221–235.
3. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
4. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E et al. Gitelman's Syndrome: A Pathophysiological and Clinical Update. *Endocrine.* 2012;41(1):53–57.
5. Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ et al. Gitelman's Syndrome: Towards Genotype-Phenotype Correlations? *Pediatr Nephrol.* 2007;22(3):326–332.
6. Chubakov V, Gudermann T. TRPM6. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:503–520.
7. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolognani D et al. Gitelman Syndrome: Consensus and Guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(1):24–33.
8. Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's Syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):179–186.
9. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A et al. Differential Diagnosis of Bartter Syndrome, Gitelman Syndrome, and Pseudo-Bartter/Gitelman Syndrome Based on Clinical Characteristics. *Genet Med.* 2016;18(2):180–188.
10. Bao M, Cai J, Yang X et al. Genetic Screening for Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome Pathogenic Genes Among Individuals with Hypertension and Hypokalemia. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):381–388.

Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information:

Lavrishcheva Yulia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre;

Yakovenko Alexander A., PhD, Nephrologist, Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОГО ОТДЕЛА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чистякова О. В., Сухов И. Б., Парамонова Н. М., Деркач К. В., Шпаков А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им.
И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Чистякова Оксана Викторовна,
ИЭФБ РАН,
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,
194223.
E-mail: chiosana@yandex.ru

Статья поступила 17.07.2019 и принята
к печати 27.08.2019.

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) характеризуется рядом патогенетических факторов, негативно влияющих на функции центральной нервной системы (ЦНС). Исследование ранних стадий ультраструктурных повреждений в ЦНС при МС важно для компенсации и предупреждения патологических состояний, приводящих к гипоксии головного мозга и когнитивным расстройствам. **Цель.** Изучить морфологические характеристики тканей мозга и состояние церебральных капилляров сенсомоторного отдела неокортекса (I–VI слои) у крыс с МС, индуцированным длительной (15 недель) высокоуглеводной/высокожировой (ВУ/ВЖ) диетой. **Материалы и методы.** Ультраструктурные исследования неокортекса проводили методом электронной микроскопии. **Результаты.** У МС-крыс выявлены умеренные деструктивные изменения компонентов нейроваскулярных единиц сенсомоторной области коры головного мозга. Независимо от реактивного ответа церебральных капилляров (вазодилатация/вазоконстрикция) на системную инсулиновую резистентность и гипергликемию у МС-крыс отмечали признаки дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ): увеличение толщины и нарушение целостности базальной мембраны, микроклазматоз эндотелия, отек и деструкцию периваскулярной глии. Деструктивные изменения в церебральных капиллярах сочетались с увеличением в 2,3 раза числа нейроваскулярных контактов, возрастанием в 5 раз доли нейронов с признаками апоптоза и достоверным уменьшением на 13 % доли нормохромных нейронов. **Заключение.** У крыс с МС, индуцированным ВУ/ВЖ диетой, в сенсомоторном отделе неокортекса отмечены умеренная дисфункция ГЭБ и реактивные изменения нейронов и нейроваскулярных контактов, причиной которых могут являться характерные для МС гипергликемия, дислипидемия и системная инсулиновая резистентность.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, нейроваскулярная единица, вазоконстрикция, вазодилатация.

Для цитирования: Чистякова О.В., Сухов И.Б., Парамонова Н.М. и др. Ультраструктурные особенности сенсомоторного отдела коры головного мозга крыс с метаболическим синдромом. Трансляционная медицина. 2019;6(4):42–49.

THE ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF SENSORIMOTOR CEREBRAL CORTEX OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Chistyakova O. V., Sukhov I. B., Paramonova N. M., Derkach K. V., Shpakov A. O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chistyakova Oxana V.,
IEPhB RAS,
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,
194223.
E-mail: chiosana@yandex.ru

Received 17 July 2019; accepted 28 August 2019.

Abstract

Background. Metabolic syndrome (MS) is characterized by a number of pathogenetic factors that adversely affect the function of the central nervous system (CNS). The study of early stages of ultrastructural damages in the CNS in the conditions of MS is important for compensation and prevention of pathological states leading to the brain hypoxia and cognitive disorders. **Objective.** The aim was to investigate the morphological characteristics of the brain tissue and the cerebral capillaries in neocortex (the I–VI layers) sensorimotor region of rats with MS induced by a long-term (15 weeks) high-carbohydrate/high-fat (HC/HF) diet. **Design and methods.** The neocortex ultrastructure was investigated using an electron microscopy. **Results.** The moderate destructive changes in the components of the neurovascular units of the sensorimotor region of the cerebral cortex were detected in MS rats. Regardless of the functional response of brain capillaries (vasodilatation / vasoconstriction) to systemic insulin resistance and hyperglycemia, the signs of blood-brain barrier (BBB) dysfunctions were detected in MS-rats, such as an increase in the thickness and the impaired integrity of the basement membrane, endothelial microclasmosis, edema, and the destruction of perivascular glia. The destructive changes in cerebral capillaries were combined with neuro-vasal contacts increased 2,3 times, the proportion of apoptotic neurons increased 5 times and the proportion of normochromic neurons accurately reduced by 13 %. **Conclusion.** In neocortex sensorimotor region of rats with MS induced by the HC/HF diet, the moderate dysfunction of the BBB and the reactive changes in neurons and neuro-vasal contacts were shown, and the cause of which may be hyperglycemia, dyslipidemia, and systemic insulin resistance typical for MS.

Key words: metabolic syndrome, neocortex sensorimotor region, hyperglycemia, neurovascular unit, vasoconstriction, vasodilation.

For citation: Chistyakova OV, Sukhov IB, Paramonova NM et al. The ultrastructural features of sensorimotor cerebral cortex of rats with metabolic syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(4):42–49. (In Russ.)

Список сокращений: БМ — базальная мембрана, ВУ/ВЖ диета — высокоуглеводная / высокожировая диета, ГрХрН — гиперхромный нейрон, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МС — метаболический синдром, НрХрН — нормохромный нейрон, УмГрХрН — умеренно гиперхромный нейрон, Х-ЛПНП — комплекс холестерина с липопротеидами низкой плотности, Х-ЛПВП — комплекс холестерина с липопротеидами высокой плотности, ЦНС — центральная нервная система.

Введение

Основной структурной и функциональной единицей мозга является нейрососудистая единица — морфофункциональный микроанатомический комплекс, включающий компоненты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроны [1, 2]. Метаболический синдром (МС) патогенетически связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), включая бо-

лезнь Альцгеймера [3, 4]. Пагубное воздействие МС на функции мозга обусловлено нарастанием окислительного стресса, нейровоспалением, ухудшением реактивности сосудов с прогрессивным снижением плотности сети капилляров [5]. Эта патологическая адаптация нарушает цереброваскулярную саморегуляцию, вызывая нарушение функций нейрососудистых единиц [1, 6, 7]. В этой связи исследование ранних этапов ультраструктурных повреждений в ЦНС при МС важно для своевременной компенсации патологических состояний, приводящих к гипоксии головного мозга и развитию когнитивных расстройств. Широко применяемой практикой экспериментального моделирования МС является перевод грызунов на диету, обогащенную насыщенными жирами и легко усваиваемыми углеводами. В этих условиях у животных развиваются метаболические нарушения, соответствующие основным критериям МС у человека [5, 8].

Цель работы — изучить морфологические характеристики тканей мозга и состояние церебральных капилляров сенсомоторного отдела неокортекса (I–VI слои) крыс с МС, индуцированным длительной высокоуглеводной/высокожировой (ВУ/ВЖ) диетой.

Материалы и методы

Эксперименты проводили в соответствии с правилами, утвержденными Этическим комитетом ИЭФБ РАН (30.12.2015 г.), а также согласно правилам и требованиям Директивы Европейского парламента 1986 г.

Моделирование МС. Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar, содержащихся в условиях свето-темнового режима 12 ч/12 ч в виварии ИЭФБ РАН. На 26-й день после рождения крысят рандомизировали на две группы: контрольную (К, $n = 10$), получавшую экструдированный сухой комбикорм П-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия), и опытную (МС, $n = 10$), получавшую ВУ/ВЖ диету, которая помимо стандартного рациона включала 30 %-й раствор сахарозы (вместо питьевой воды) и маргарин (5–7 г на крысу).

Биохимический анализ крови. Уровень глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены крыс, определяли с помощью тест-полосок «One Touch Ultra» («LifeScan», США) и глюкометра («LifeScan», США). Концентрацию инсулина в сыворотке измеряли с помощью набора «Rat Insulin ELISA» («Mercodia AB», Швеция) и планшетного спектрофотометра «Anthos 2020» («Labtec Instruments», Австрия). Уровни триглицеридов, общего холестерина и его комплексов с липопротеидами низ-

кой (Х-ЛПНП) и высокой (Х-ЛПВП) плотности определяли с помощью наборов фирмы «Olvex Diagnosticum» (Россия). За неделю до окончания эксперимента для оценки чувствительности к инсулину проводили инсулиноглюкозотолерантный тест, в ходе которого крысам одновременно вводили глюкозу (внутрибрюшинно, 2 г/кг) и инсулин («Хумалог», подкожно, 0,8 МЕ/кг), после чего на протяжении 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови. За два дня до окончания эксперимента для оценки чувствительности к глюкозе проводили глюкозотолерантный тест, для чего крысам вводили глюкозу (внутрибрюшинно, 2 г/кг), и в течение 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови и инсулина в сыворотке.

Электронная микроскопия. После 15-недельной ВУ/ВЖ диеты крыс (возраст 130 дней) наркотизировали (хлоралгидрат, 400 мг/кг) и транскардиально перфузировали фиксирующей смесью, содержащей 0,5 % глутаральдегида и 4 % параформальдегида (4 °C). Участки мозга, иссеченные из сенсомоторного отдела неокортекса, которые соответствовали стереотаксическому атласу головного мозга крысы (AP = –3,3 мм, L = 1–4, V = 2,5 мм) [9], дополнительно фиксировали в 1 %-ом растворе охлажденного тетраоксида осмия. После дегидратации образцы заключали в смесь аралдитов. Ультратонкие срезы толщиной 50–60 нм получали с помощью ультратома «LKB-III» («LKB», Швеция). Исследование и фотосъемку проводили на трансмиссионном электронном микроскопе «FEI Tecnai G2 Spirit BioTWIN» («FEI», Нидерланды) при ускоряющем напряжении 80 кВ. На фронтальных срезах, включавших с I по VI слои неокортекса, исследовали ультраструктурные изменения нейронов, глиоцитов, элементов микрососудистого русла, проводили структурный анализ нейрональной популяции и подсчитывали число прямых нейровазальных контактов.

Статистическая обработка. Результаты обрабатывали с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» (надстройка «AtteStat 12.5») и «GraphPad Prism 7 software» (GraphPad Software, LaJolla, США). Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Д’Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. Для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента. Для обработки данных, не удовлетворяющих критериям нормального распределения и не прошедших тест на равенство дисперсий, использовали U -критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

У МС-крыс по сравнению с контролем отмечали повышение массы тела (397 ± 25 против 315 ± 17 г; $p < 0,05$), абдоминального жира ($9,8 \pm 2,2$ против $4,2 \pm 1,2$ г; $p < 0,05$), умеренную гипергликемию (концентрация глюкозы $5,2 \pm 0,5$ против $3,4 \pm 0,4$ мМ; $p < 0,05$), повышение уровней триглицеридов ($1,52 \pm 0,30$ против $0,96 \pm 0,15$ мМ; $p < 0,05$), общего холестерина ($5,67 \pm 0,49$ против $4,07 \pm 0,35$ мМ; $p < 0,05$), атерогенного Х-ЛПНП ($2,90 \pm 0,35$ против $1,27 \pm 0,16$ мМ; $p < 0,05$), в то время как уровень Х-ЛПВП существенно не менялся. По данным глюкозотолерантного теста толерантность к глюкозе у МС-крыс была в значительной степени нарушена. Так у МС-крыс уровень глюкозы через 120 мин после нагрузки был выше, чем в контроле ($7,7 \pm 0,7$ против $4,0 \pm 0,5$ мМ; $p < 0,05$). Значения AUC_{0-120} для концентрационной глюкозной кривой у МС-крыс также были повышены в сравнении с группой К (1312 ± 127 против 887 ± 76 усл. ед.; $p < 0,05$). При этом у МС-крыс по сравнению с контрольной группой обнаружен достоверный подъем содержания инсулина в сыворотке через 60 ($1,63 \pm 0,24$ против $0,87 \pm 0,13$ нг/мл) и 120 мин ($1,31 \pm 0,22$ против $0,63 \pm 0,08$ нг/мл) после глюкозной нагрузки и достоверное повышение значения AUC_{30-120} (временной диапазон 30–120 мин) для инсулиновой концентрационной кривой (139 ± 21 против 84 ± 19 усл. ед.). По данным инсулиноглюкозотолерантного теста у МС-крыс в значительной степени ослабевала индуцированная инсулином утилизация глюкозы. Значение AUC_{30-120} для глюкозной кривой у МС-крыс было на 60 % выше, чем в К-группе (485 ± 56 против 303 ± 29 усл. ед.; $p < 0,05$).

Анализ ультраструктурных особенностей неокортекса у контрольных и у МС-крыс позволил выделить различные типы нейронов по состоянию их цито- и кариоплазмы. У МС-крыс по сравнению с контролем доля нормохромных нейронов (НрХрН) от общего числа одиночных нейронов снижалась на 13 % ($p < 0,05$). У МС-крыс доля умеренно гиперхромных нейронов (УмГрХрН), представляющих собой реактивно измененные клетки с признаками гипертрофии по насыщенности органелл и плотности цитоплазматического матрикса, и гиперхромных нейронов (ГрХрН) с необратимыми дегенеративными изменениями и плохо различимым ядром имела тенденцию к повышению. Доля нейронов с морфологическими признаками апоптоза, представляющими собой фрагментацию ДНК в виде конденсированных глыбок хроматина, распределенных по всей кариоплазме, при МС повышалась в 5 раз.

Ультраструктурные исследования микрососудистого русла выявили в неокортексе контрольных и МС-крыс сосуды в различном физиологическом состоянии. В контрольной группе помимо капилляров нормального строения наблюдали капилляры с умеренно выраженными локальными вазоспазмами и капилляростазом, а также с незначительной вазодилатацией — с расширенным просветом, истонченным эндотелием и растянутой базальной мембраной (БМ) (табл. 1). У МС-группы по сравнению с К-группой количество интактных сосудов снижалось на 48 % (рис. 1, а), при этом значительно возрастало число спазмированных и растянутых сосудов (табл. 1). Вазоконстрикция часто сопровождалась отеком периваскулярной глии и ее фиброзом со стороны БМ (рис. 1, в). Гипертрофированный эндотелий, нередко с микроклазматозом (рис. 1, д), и спазмированная БМ, имеющая увеличенную толщину, в значительной степени сокращали просвет капилляров (рис. 1, з). Вазодилатация капилляров у МС-крыс характеризовалась выраженным растяжением БМ и эндотелия, истончением сосудистой стенки, нередко с нарушением ее целостности (рис. 1, б). В нейропиле вокруг таких капилляров часто наблюдали протяженные щелевые контакты (gap junctions) как результат критического сближения мембран в зоне ишемии. Число нейронов, стремящихся к прямому контакту с БМ, возрастало так же, как и при вазоконстрикции (рис. 1, д, е), но, как правило, без признаков нейрональной деструкции (рис. 1, б). В целом у МС-крыс число прямых нейроваскулярных контактов возрастало в 2,3 раза (табл. 2). При этом доля ГрХрН и УмГрХрН, контактирующих с БМ, возрастала в 2,2 и 4,5 раза соответственно, тогда как доля НрХрН сокращалась в 2 раза.

В качестве общих патологических изменений в неокортексе у МС-крыс наблюдали отложения в виде липофусцина вблизи сосудов (рис. 1, з), а также в нейронах, удаленных от капилляров, и в олигодендроцитах. Также у МС-крыс отмечали изменения агрегационных свойств клеток крови, в том числе адгезию эритроцитов на люминальной поверхности сосудов (рис. 2, а, б).

Обсуждение полученных результатов

Согласно полученным в работе результатам биохимических и функциональных тестов, у крыс после ВУ/ВЖ диеты продолжительностью 15 недель развиваются основные признаки МС — умеренная гипергликемия, дислипидемия, отчетливо нарушается толерантность к глюкозе и ее утилизация под действием экзогенного инсулина, т. е. развивается инсулиновая резистентность, а также повышается

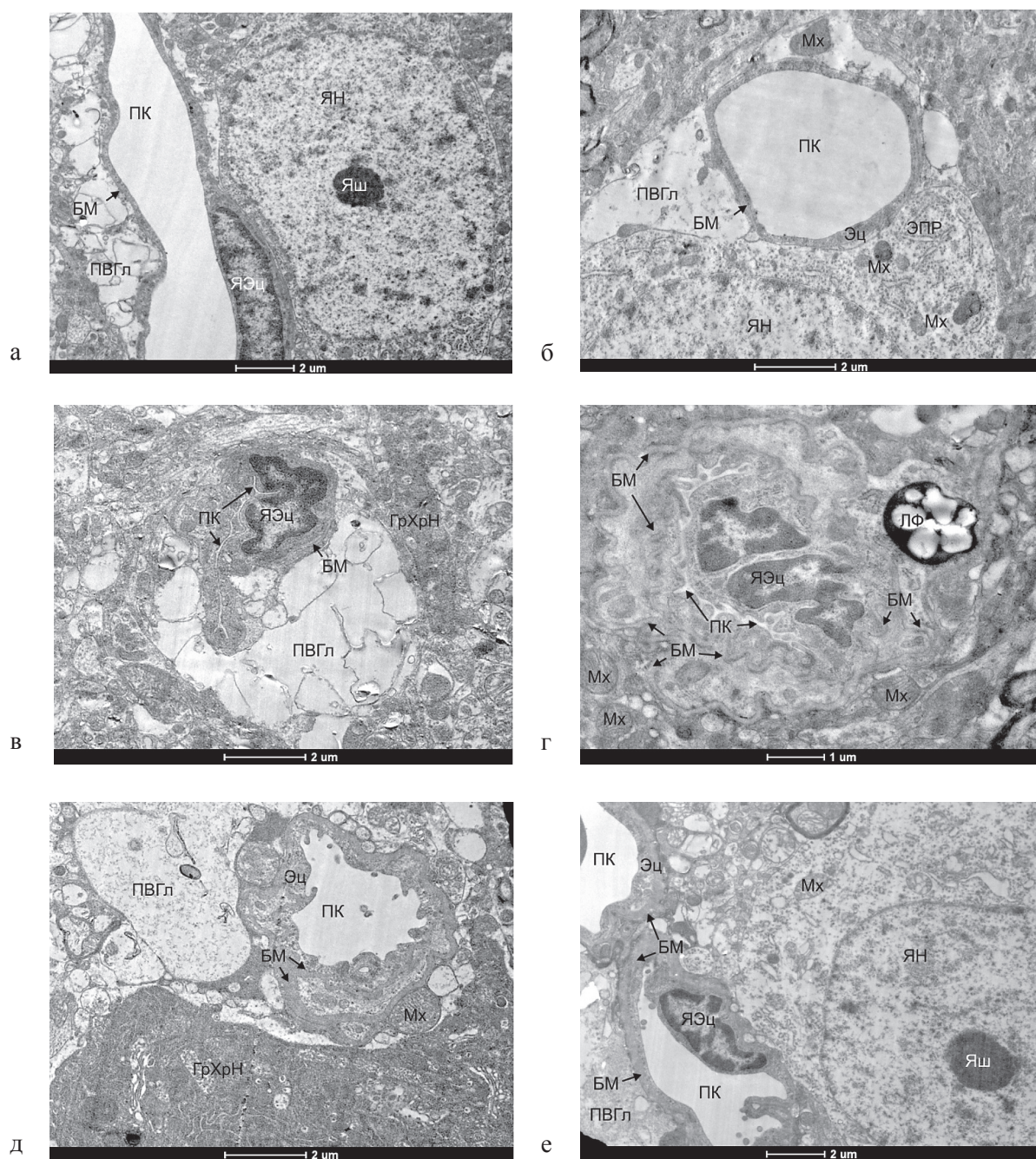


Рис. 1. Реактивные состояния капилляров и нейроваскулярные контакты в неокортексе МС-крыс:

а — просвет (ПК) нормального капилляра сформирован гладкой люминальной поверхностью эндотелиоцитов (Эц) (III слой). Базальная мембрана (БМ) и периваскулярная глия (ПВГл) без структурно-функциональных изменений. Нейроваскулярный контакт с нормохромным нейроном (НрХрН). ЯЭц — ядро эндотелиоцита, ЯН — ядро нейрона, Яш — ядрышко. Ув. 6000;

б — умеренная вазодилатация капилляра с умеренным отеком ПВГл (III слой). Нейроваскулярный контакт с НрХрН. МХ — митохондрия, ЭПР — эндоплазматический ретикулум. Ув. 8200;

в — вазоконстрикция капилляра (IV слой). Просвет капилляра (ПК) критически сужен. Набухание БМ. Отек ПВГл. Ув. 8200;

г — вазоконстрикция капилляра (IV слой). Набухание и деструкция БМ. Отложения по типу липофусцина (ЛФ). Ув. 11500;

д — умеренная вазоконстрикция капилляра с отеком ПВГл (III слой). Увеличение толщины и микроклизматоз эндотелиоцитов (Эц). Нейроваскулярный контакт с гиперхромным нейроном (ГрХрН). Ув. 8200;

е — умеренно-спазмированный капилляр с отеком ПВГл (V слой). Утолщение и образование выростов Эц. Нейроваскулярный контакт с НрХрН. В верхнем левом углу — умеренно-спазмированный капилляр. Ув. 6000

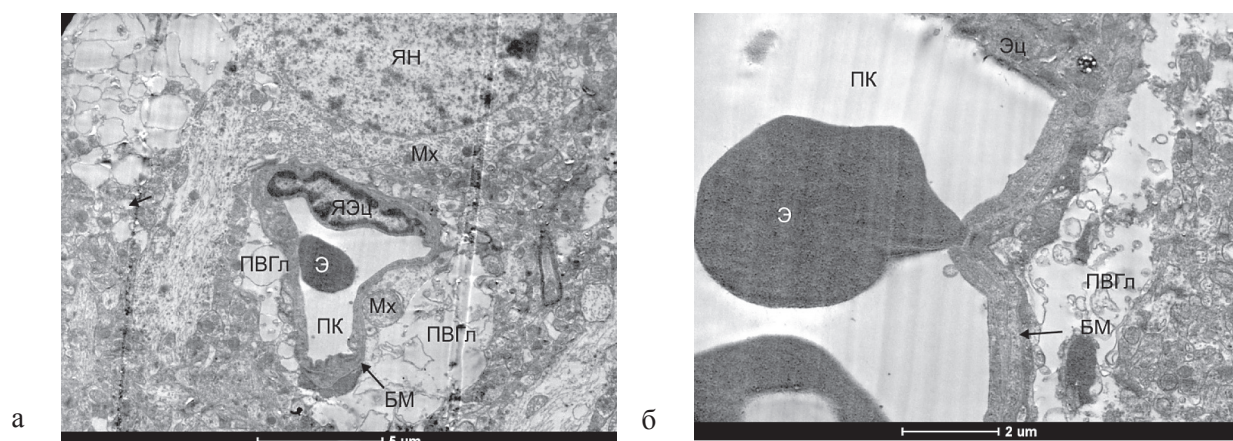


Рис. 2. Адгезия эритроцитов к люминальной поверхности сосудов сенсомоторной области неокортекса у МС-крыс:

а — адгезия эритроцита (Э) в капилляре с умеренным отеком ПВГл (III слой). Прямой нейроваскулярный контакт с НрХрН. Ув. 4200;

б — адгезия эритроцита (Э) в капилляре (V слой). Ув. 8200

секреция инсулина в ответ на глюкозную нагрузку. Все эти факторы негативно влияют на компоненты микрососудистого русла сенсомоторной области неокортекса, такие как эндотелий сосудов, БМ, отростки периваскулярной астроглии, а также на нейроны. Одним из предполагаемых механизмов негативного влияния гипергликемии на микроциркуляцию крови в ЦНС является нарушение баланса вазорегулирующих агентов, одним из которых является оксид азота (NO), мощный вазодилататор, который играет исключительно важную роль в нейроваскулярном сопряжении, регулируя кровоток в зависимости от нейрональной активности. Образование NO катализируют различные изоформы NO-синтазы, в первую очередь ее нейрональная и эндотелиальная изоформы. В условиях воспаления и травм мозга существенный вклад в синтез общего пула NO в ЦНС вносит индуцибельная изоформа NO-синтазы, которая экспрессируется в основном астроцитами [10]. Избыток NO негативно влияет на функции ГЭБ, повышая его проницаемость путем нарушения структуры плотных контактов между клетками эндотелия. Функциональным антагонистом NO является эндотелин-1, мощный эндогенный вазоконстриктор, который экспрессируется в различных типах клеток в ЦНС. Патогенетическая роль эндотелина-1 в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении проницаемости ГЭБ показана на многих экспериментальных моделях [10]. Повышение экспрессии эндотелина-1 в астроцитах усиливает отек мозга, индуцирует нейродегенеративные процессы и окислительный стресс, вызывает когнитивный дефицит.

Патогенетические связи, которые обуславливают выявленные нами морфологические изменения цереброваскулярного русла у МС-крыс, могут быть представлены следующим образом. На начальной стадии гипергликемии в эндотелиоцитах активируются компенсаторно-приспособительные процессы, среди которых гипертрофия и гиперплазия митохондрий в цитоплазме с повышением АТФазной активности, что приводит к гипертрофии эндотелия, сужению и деформации просвета капилляров. При нарастании дистрофических изменений в эндотелиоцитах происходит выход из просвета капилляров триглицеридов, гликопротеидов, гликозаминогликанов и их отложение в БМ, что способствует ее утолщению и расслоению. В условиях гипергликемии изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в пользу последних меняет состав белков внеклеточного матрикса, приводит к их деградации, сшиванию коллагена, что снижает эластичность и фильтрационные свойства БМ [6]. Результатом этого является отек периваскулярного пространства, геморрагические проявления. Другой мишенью повреждающего действия гипергликемии, а также гиперхолестеринемии, является гликокаликс, покрывающий люминальную поверхность эндотелиоцитов. Нарушение структуры белков гликокаликса под непосредственным воздействием гликирующих агентов или под действием ферментов, активируемых в условиях повышенного образования активных форм кислорода, и последующая стимуляция коагулянтных каскадов вызывают нарушение взаимодействия клеток крови с сосудистой стенкой, что наблюдалось нами у МС-крыс. Модулирующее действие на эти процессы оказы-

Таблица 1. Состояние сосудов в неокортексе контрольных и МС-крыс (М ± SEM)

Состояние сосудов	Контроль (%)*	МС (%)*
Норма	74,9 ± 6,5	26,2 ± 3,8**
Вазоконстрикция	24,1 ± 6,3	43,7 ± 10,2
Вазодилатация	1,0 ± 0,5	30,1 ± 12,1**

Примечания: * — значения приведены в процентах от общего числа сосудов на мм², принятого за 100 %; ** — различия статистически значимые по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика нейронов, образующих нейровазальные контакты в сенсомоторном отделе неокортекса контрольных и МС-крыс (М ± SEM)

Характеристика нейронов	Контроль (%)*	МС (%)*
Нормохромные	79 ± 11	39 ± 5**
Умеренно гиперхромные	6 ± 2	29 ± 12**
Гиперхромные	15 ± 5	32 ± 10**

Примечания: * — значения приведены в процентах от общего числа нейровазальных контактов на мм², принятого за 100 % (в К-группе — 26 ± 4, в МС-группе — 57 ± 14); ** — различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

вают секретируемые астроцитами факторы, потенциально ответственные как за разрушение, так и за восстановление ГЭБ [10].

Выявленная у МС-крыс тенденция к увеличению числа нейровазальных контактов указывает на возрастание потребности нейронов в питательных веществах и кислороде, что особенно критично для УмГрХрН с высокой метаболической активностью. Усиление проницаемости ГЭБ при МС со временем приводит к дегидратации нейронов, образующих нейровазальные контакты, и переходу деструктивных изменений в дегенеративные изменения, что иллюстрируется переходом УмГрХрН в ГрХрН. Таким образом, адаптивная реакция на гипоксию, умеренную на начальных стадиях МС, со временем усугубляет процессы нейродегенерации и способствует развитию цереброваскулярных осложнений МС.

Заключение

У крыс МС, индуцированным ВУ/ВЖ диетой, выявлены умеренные деструктивные изменения компонентов нейрососудистых единиц сенсомоторного отдела коры головного мозга, ассоциированные с нарушением проницаемости ГЭБ. Причиной выявленных морфофункциональных нарушений может являться хроническая ангиопатическая гипоксия как следствие негативного влияния на структуры мозга гипергликемии, дислипидемии и системной инсулиновой резистентности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзаказу Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ АААА-А18-118012290427). Электронный микроскоп предоставлен центром коллективного пользования ИЭФБ РАН.

Список литературы / References

1. del Zoppo GJ. The Neurovascular Unit in the Setting of Stroke. *J Intern Med.* 2010;267(2):156–171.
2. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C et al. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell.* 2015;163(5):1064–1078.
3. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. Metabolic Syndrome: Relationship Between Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova=Sechenov Russian Physiological Journal.* 2018;104(2):138–155. In Russian [Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2018;104(2):138–155].
4. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378–400.

5. Obadia N, Lessa MA, Daliry A et al. Cerebral Microvascular Dysfunction in Metabolic Syndrome is Exacerbated by Ischemia-Reperfusion Injury. *BMC Neurosci.* 2017;18(1):67.
6. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(4):593–601.
7. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:823525.
8. Derkach KV, Bondareva VM, Trashkov AP et al. Metabolic and Hormonal Indices in Rats with Prolonged Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate and High-Fat Diet. *Uspekhi gerontologii=Advances in Gerontology.* 2017;30(1):31–38. In Russian [Деркач К. В., Бондарева В. М., Трашков А. П. и др. Метаболические и гормональные показатели у крыс с пролонгированной моделью метаболического синдрома, индуцированной высокоуглеводной и высокожировой диетой. *Успехи геронтологии.* 2017;30(1):31–38].
9. Paxinos G, Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* 6th Edition. Academic Press, 2007. p. 456.
10. Michinaga S, Koyama Y. Dual Roles of Astrocyte-Derived Factors in Regulation of Blood-Brain Barrier Function after Brain Damage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3). pii:E571.

Информация об авторах:

Чистякова Оксана Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Сухов Иван Борисович, к.б.н., научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Парамонова Наталья Михайловна, научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрoхимии, ИЭФБ РАН.

Author information:

Chistyakova Oxana V., PhD, Senior Researcher, IEPHB RAS;

Sukhov Ivan B., PhD, Researcher, IEPHB RAS;

Paramonova Natalia M., Researcher, IEPHB RAS;

Derkach Kira V., PhD, Leading Researcher, IEPHB RAS;

Shpakov Alexander O., PhD, Dr. Sc., Head of Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, IEPHB RAS.

АПРОБАЦИЯ МОДЕЛИ ИМИКВИМОД-ИНДУЦИРОВАННОГО ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КОЖИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C

Зуева А. А., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

Общество с ограниченной ответственностью «Институт доклинических исследований», гп Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Зуева Алена Алексеевна,
ООО «ИДКИ»,
ул. Заводская 3, к. 245, гп Кузьмоловский,
Всеволожский район, Ленинградская
область, Россия, 188663.
E-mail: zueva.aa@doclinika.ru

Статья поступила 17.07.2019 и принята
к печати 24.08.2019.

Резюме

Актуальность. Противопсориазные препараты с подтвержденными терапевтическими эффектами на модели имиквимод-индуцированного воспаления кожи мышей могут быть апробированы для лечения псориаза, вызванного иммунным ответом организма. **Цель.** Апробация имиквимод-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей линии BALB/c, поиск наиболее информативного метода оценки развития патологии для дальнейшей экстраполяции данных на клиническую ситуацию. **Материалы и методы.** Формирование экспериментальной патологии выполняли с помощью кожного нанесения индуктора, Алдара®, крема, содержащего 5 % имиквинола (IMQ), на участок спины мышей. Регистрацию формирования патологии проводили с помощью адаптированного для животных индекса площади и тяжести псориаза (PASI), гистологического исследования, оценки динамики массы тела и относительной массы селезенки и тимуса, гематологического анализа и анализа площади поражения кожи спины. **Результаты.** У животных с IMQ-индуцированным воспалением наблюдали увеличение PASI до 18 баллов с образованием псориазоподобных бляшек, статистически значимое снижение массы тела и относительной массы тимуса, статистически значимое увеличение относительной массы селезенки, лейкоцитоз и изменение лейкоцитарной формулы крови. Гистологический анализ показал статистически значимое увеличение толщины эпидермиса, гиперкератоз и воспалительную инфильтрацию разной степени. **Заключение.** Результаты апробации модели IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей с использованием гематологического анализа и измерения площади поражения соответствовали данным аналогичных исследований и отчасти клиническим признакам у больных псориазом.

Ключевые слова: имиквимод-индуцированное псориазоподобное воспаление кожи, Алдара, самки мышей линии BALB/c.

Для цитирования: Зуева А.А., Крышень К.Л., Макарова М.Н. и др. Апробация модели имиквимод-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей линии BALB/c. Трансляционная медицина. 2019;6(4):50–58.

APPROBATION OF THE IMIQUIMOD-INDUCED PSORIASIS-LIKE SKIN INFLAMMATION IN BALB/C MICE

Zueva A. A., Kryshen K. L., Makarova M. N., Makarov V. G.

“Institute for Preclinical Research” Ltd., Vsevolozhskiy district, Leningrad region, Russia

Corresponding author:

Zueva Alena A.,
“Institute for Preclinical Research” Ltd.,
Zavodskaya str., 3-245, Kuzmolovskiy,
Vsevolozhskiy district, Leningradskaya
region, Russia, 188663.
E-mail: zueva.aa@doclinika.ru

Received 17 July 2019; accepted 24 August 2019.

Abstract

Background. Antipsoriatic medicines that have been successfully tested by imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in BALB/c mice may be used for therapy of psoriasis induced by the immune response as inflammatory cascade into skin layers. **Objective.** Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation approbation in BALB/c mice and search of more informative method of pathologic progress assessment for further extrapolating data to clinical cases. **Design and methods.** Psoriasis-like skin inflammation in mice was induced by topical applying of the Aldara® cream (5 % imiquimod) to back skin for 7 days. Psoriasis Area and Severity Index (PASI), histological study, calculation of relative spleen and thymus mass to the body weight, hematological analysis and skin disease area determination were used for registration of pathologic building. **Results.** During the study, was detected the increase of PASI score of animals with pathology to 18 with the formation of psoriasis-like plaques, significantly decrease body weight and relative thymus mass, significantly increase relative spleen mass, leukocytosis and leukocytic blood profile change, significant increase epidermal thickness, hyperkeratosis and inflammatory infiltration different degree. **Conclusion.** Results of approbation studied pathologic model with using of hematological analysis and skin disease area determination consistent with similar studies' data and partly clinical sings in patient with psoriasis.

Key words: imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation, Aldara, BALB/c female mice.

For citation: Zueva AA, Kryshen KL, Makarova MN et al. Approbation of the iimiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in BALB/c mice. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):50–58. (In Russ.)

Список сокращений: IMQ — имиквимод; PASI — индекс площади и тяжести псориаза.

Введение

Одним из значимых трансляционных барьеров при внедрении биомедицинских исследований в клинику является проблематичность экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию. Преодоление этого барьера позволит сократить существующий разрыв между научными изобретениями и повседневной медицинской практикой [1].

На сегодняшний день особые сложности для лечения представляют мультифакторальные

заболевания. Одним из таких заболеваний является псориаз, изучение которого широко ведется во всем мире для создания более эффективных методов терапии.

Псориаз является распространенным мультифакторальным заболеванием и классифицируется как неинфекционное хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи и суставов. Данным заболеванием страдают 1–5 % мирового населения, в зависимости от этнических и географических факторов [2]. Среди больных псориазом встречаются люди разных возрастов.

Изменения в коже больного обусловлены продукцией каскада провоспалительных цитокинов

и факторов роста Т-лимфоцитами и дендритными клетками, накапливающимися в основании псориазных высыпаний. Т-лимфоциты и дендритные клетки являются основными медиаторами воспаления и вызывают гиперпролиферацию кератиноцитов, их ускорение и нарушение дифференцировки. В результате провоспалительных процессов развиваются псориазоподобная гиперплазия эпидермиса (акантоз и папилломатоз), гиперкератоз, очаговый агранулез и образуются микроабсцессы Мунро. В самой дерме пациентов наблюдают расширение и извитость кровеносных сосудов поверхностной сети, неоваскуляризация, образование периваскулярных лимфоцитарно-гистиоцитарных инфильтратов с умеренной плотностью в сосочковой части [3].

В поисках эффективного лекарственного средства, обладающего противопсориазным действием, были созданы разные *in vitro* и *in vivo* модели. Для исследования лекарственных средств на животных чаще используют мышинные модели, которые разделены на 4 группы: трансгенные, спонтанные, ксенотрансплантационные и индуцированные [4].

Модель имиквимод-индуцированного (IMQ-индуцированного) псориазоподобного поражения была создана благодаря случайному открытию. Пациенты с хорошо контролируемым псориазом во время местного применения лекарственного препарата с IMQ жаловались на обострение заболевания. В настоящее время данную модель признают наиболее простой, легко воспроизводимой на многих линиях мышей и финансово оправданной [5]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика исследований, в которых была использована модель IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей. Для индукции патологии наиболее широко используют мышей линии BALB/c, как самцов, так и самок, в возрасте 6–12 недель.

Индуктором патологии являются препараты с IMQ, применяемые для местного лечения наружных остроконечных кондилом на наружных половых органах или в перианальной области, небольших поверхностных базалиом, а также клинически типичного, негиперкератического, негипертрофического актинического кератоза на коже лица и головы у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой. IMQ проявляет эффективность против вирусных инфекций и действует как противоопухолевый агент, индуцируя синтез α -интерферонов и других цитокинов после нанесения препарата на пораженные ткани.

IMQ является лигандом толл-подобных рецепторов TLR7 и TLR8, которые активируют продук-

цию провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в свою очередь приводит к притоку клеток иммунного ответа в место введения IMQ. Введение IMQ индуцирует миграцию клеток Лангерганса в лимфоидные органы, стимулирует созревание плазматикоидных дендритных клеток. Под действием IMQ происходит стимулирование кератиноцитов к увеличению продукции провоспалительных цитокинов [5]. В результате гистологического исследования кожи мышей наблюдают увеличение толщины эпидермиса за счет акантоза, вызванного гиперпролиферацией кератиноцитов [5, 6, 8–18], гипер- и паракератоз [5, 6, 7, 11, 12, 15, 16, 18], отсутствие зернистого слоя [5, 6], периваскулярную инфильтрацию воспалительными клетками [6, 8–11, 14], иногда папилломатоз [9] и микроабсцессы Мунро [6, 17].

Индуктор патологии наносят на участок кожи спины, предварительно лишенный волосяного покрова, и/или кожу правой (или левой) ушной раковины мышей один раз в день на протяжении 5–15 дней [5–19].

В качестве позитивного контроля используют препараты с такими активными веществами, как клобетазол пропионат, кальцитриол, тазаротен, кампотексин, метотрексат, ацитретин, такролимус и дексаметазон ацетат.

Для регистрации протекания экспериментальной патологии всегда используют визуальную оценку по индексу площади и тяжести псориаза (PASI — Psoriasis Area and Severity Index), адаптированному для животных. Оценка площади пораженного участка кожи не учитывается, так как индуктор патологии наносят на фиксированную площадь выбритого участка кожи животного [5, 6, 11, 18]. При этом исследователи регистрируют степень эритемы, инфильтрации и шелушения пораженного участка кожи спины экспериментальных животных по шкале от 0 до 4, где 0 — норма (нет), 1 — легкое, 2 — умеренное, 3 — выраженное, 4 — очень выраженное. В результате суммирования баллов эритемы, инфильтрации и шелушения получают балл степени тяжести псориазоподобного воспаления [5–19].

Такой метод оценки, используемый на животных, является достаточно субъективным, поэтому в нашем исследовании было апробировано использование гематологического анализа и регистрации пораженного участка кожи спины животных. Изучение влияния накожного нанесения IMQ на гематологические параметры позволит нам дать оценку течению экспериментальной патологии и связать наблюдаемые изменения в крови с клиническими признаками у пациентов. Второй метод оценки па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика моделей IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей

Животные, линия, пол, масса, возраст	Наименование индуктора, доза, место нанесения, кратность и количество дней индукции патологии	Результаты регистрации PASI ^{A, B} , изменения толщины эпидермиса кожи и массы селезенки мышей с патологией (в сравнении с контрольной группой)
Мыши линий BALB/c, C57BL/6, 8–11 недель ^[5]	Aldara® крем, 5 %, 62,5 мг/животное на участок кожи спины и правую ушную раковину 1 раз/день, 5–6 дней	Эритема — 2,0. Инфильтрация — 3,0. Шелушение — 2,0. Увеличение толщины ушной раковины в $\approx 2,5$ раза и массы селезенки в ≈ 2 раза ^B
Мыши BALB/c, самки, 8–12 недель ^[7]	Aldara® крем, 5 %, 80 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 6 дней	Эритема — 2,9. Инфильтрация — 3,3. Шелушение — 3,8. Увеличение толщины эпидермиса спины в $\approx 4,3$ раза
Мыши BALB/c, 6–8 недель ^[8]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 20 мг/см ² на правую ушную раковину 1 раз/день, 10 дней	Суммарный балл — 4,2. Увеличение толщины ушной раковины в $\approx 1,8$ раза ^{B, B}
Мыши самцы линии BALB/c, 8 недель, 18–20 г ^[9]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 62,5 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 7 дней	Эритема — 3,5. Инфильтрация — 4. Шелушение — 3,4. Увеличение толщины эпидермиса спины в $\approx 5,2$ раза ^B и массы селезенки
Мыши линии BALB/c, самки, 8–10 недель ^[10]	Aldara® крем, 5 %, 80 мг/животное на участок кожи спины и правую ушную раковину 1 раз/день, 6 дней	PASI кожи спины: Эритема — 3,0. Инфильтрация — 3,0. Шелушение — 2,0. Увеличение толщины ушной раковины в $\approx 1,8$ раза ^B
Мыши линии BALB/c, самцы, 8–10 недель, 18–20 г. ^[11]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 42 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 7 дней	Эритема — 2,3. Инфильтрация — 2,3. Шелушение — 2,0. Увеличение толщины эпидермиса спины в ≈ 4 раза ^B
Мыши линии BALB/c, 8 недель ^[12]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 42 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 8 дней	Эритема — 2,3. Инфильтрация — 2,3. Шелушение — 2,3. Увеличение толщины эпидермиса кожи спины в $\approx 9,4$ раза и массы селезенки в $\approx 2,8$ раза ^B
Мыши линии BALB/c, самки, 7 недель ^[13]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 62,5 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 8 дней	Эритема — 3,0. Увеличение толщины эпидермиса спины в ≈ 4 раза ^B
Мыши линии BALB/c, самки, 7 недель ^[14]	Aldara® крем, 5 %, 62,5 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 6 дней	Эритема — 2,5. Инфильтрация — 3,0. Шелушение — 2,5. Увеличение толщины кожи спины в $\approx 1,7$ раза и массы селезенки в ≈ 2 раза ^B
Мыши линии BALB/c, самцы 8–11 недель, примерно 20 г ^[15]	Aldara®, крем 5 % 62,5 мг/животное на участок кожи спины и 20 мг/см ² на правую ушную раковину 1 раз/день, 15 дней	Эритема — 2,5. Инфильтрация — 2,0. Шелушение — 2,0. Увеличение индекса селезенки выше чем в 6,3 раза ^B
Мыши линии BALB/c, самцы 7–8 недель, 20–25 г ^[16]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 62,5 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 7 дней	Эритема — 2,9. Инфильтрация — 2,8. Шелушение — 1,3. Увеличение эпидермиса кожи спины в $\approx 4,7$ раза ^B
Мыши линий BALB/c, 8–11 недель ^[17]	Крем, содержащий 5 % IMQ, 62,5 мг/5 см ² на участок кожи спины и левую ушную раковину 1 раз/день, 6 дней	Эритема — 3,5. Инфильтрация — 3,8. Шелушение — 3,5. Увеличение индекса селезенки в 3,1 раза ^B . Увеличение толщины кожной складки спины в $\approx 1,5$ раза, ушной раковины — в $\approx 1,3$ раза ^{B, B}
Мыши линии BALB/c, самцы 8 недель ^[18]	Aldara®, крем 5 %, 80 мг/животное на участок кожи спины 1 раз/день, 7 дней	Суммарный балл — 8,5

Мыши линии ICR, 6 недель ^[19]	Aldara [®] , крем 5 %, 62,5 мг/см ² на участок кожи спины и 20 мг на правую ушную раковину 1 раз/день, 6 дней	Эритема — 2,0. Шелушение — 3,0. Увеличение толщины эпидермиса ушной раковины в $\approx$ 4,2 раза, кожи спины — в $\approx$ 2,7 раза
Мыши самцы линии C57bl6/6J ^[20]	Aldara [®] , крем 5 %, 20 мг/см ² на участок кожи спины и правую ушную раковину 1 раз/день, 6 дней	Эритема — 2,6. Инфильтрация — 2,5. Шелушение — 3,3. Увеличение толщины ушной раковины в $\approx$ 2 раза ^{Б, В}

Примечания: А — результаты индекса площади и тяжести псориаза, адаптированного для животных на последний день исследования, единица измерения — баллы; Б — приведены результаты источника по графику; В — измерение с помощью штангенциркуля. В квадратных скобках указаны литературные источники.

тологии, регистрация площади поражения кожи, позволит более точно оценить площадь пораженного участка кожи. Такие методы ранее не использовались исследователями в условиях ИМQ-индуцированного псориазоподобного воспаления.

Целью настоящего исследования являлась апробация метода ИМQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи на самках мышей линии BALB/c, поиск наиболее информативного метода оценки развития патологии для дальнейшей экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию.

Материалы и методы

В качестве тест-системы были задействованы самки мышей линии BALB/c массой тела $24 \pm 0,6$ г и возрастом 8 недель к первому дню исследования (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия). Животных содержали в стандартных условиях: 20–26 °С и относительной влажности воздуха 30–70 %, $\text{NH}_3 \leq 10$ мг/м³, $\text{CO}_2 \leq 0,15$ об. %. Световой режим составлял 12 часов света и 12 часов темноты. Данное исследование было рассмотрено биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрено для проведения (БЭК № 1.67/18 от 24 октября 2018 г., присутствовало 12 человек).

Было сформировано 2 группы животных: интактная группа и группа экспериментальной патологии (по 5 самок в группе). За 1 день до начала исследования всем животным удаляли шерсть площадью примерно равной 6 см² (2×3 см) [7] с помощью триммера для животных «Rex Mini» (Moser, Германия) и одноразовой бритвы.

Формирование экспериментальной патологии было проведено по методу L. van der Fits и соавторов (2009) [5], но с увеличенной дозой индуктора патологии. Самкам мышей, у которых формировали псориазоподобное воспаление, многократно на кожу наносили индуктор, препарат Алдара[®] крем, 5 %, на выбритый участок спины в дозе 80 мг/животное на протяжении 7 дней [6]. Препарат аккумуля

ратно массажными движениями втирали до полного впитывания в кожу. Далее животных помещали в рестрейнер. Массу тела регистрировали в утренние часы непосредственно перед первым нанесением и далее ежедневно. На 7-й день исследования животных эвтаназировали с помощью диоксида углерода с последующим обескровливанием из полостей сердца. Во многих экспериментах исследуют только изменение относительной массы селезенки. В нашем исследовании было дополнительно апробировано изучение изменения относительной массы тимуса как центрального органа иммунной системы. Поэтому после эвтаназии у животных были отобраны тимус и селезенка для расчета процентного отношения массы органов к массе тела. Взвешивание внутренних органов осуществляли на электронных весах «Adventurer» модель RV 214 (ОНАУС, Китай).

Визуальную оценку степени тяжести псориазоподобного воспаления кожи животных проводили перед первым нанесением индуктора и далее ежедневно с использованием адаптированного для мышей PASI [5, 7–20]. Степень эритемы регистрировали по цветной шкале от 0 до 15 баллов (рис. 1). Степень инфильтрации и шелушения пораженного участка кожи спины оценивали по шкале от 0 до 4, где 0 — норма (нет), 1 — легкое, 2 — умеренное, 3 — выраженное, 4 — очень выраженное. Далее баллы показателей были суммированы для получения общего балла PASI.

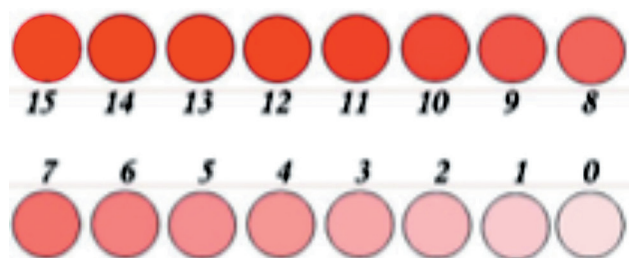


Рис. 1. Шкала оценки кожных проб

Таблица 2. Результаты, полученные в ходе формирования экспериментальной патологии на 7-й день исследования

Исследуемые параметры	Интактная группа, n = 5	Индуктор патологии Алдара®, n = 5	Разница между группами, %
Me (Q ₁ ; Q ₃)			
Эритема, балл	10,0 (10,0; 10,0)	12,0 (12,0; 12,0) *	20
Инфильтрация, балл	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 3,0)*	—
Шелушение, балл	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 3,0)*	—
Суммарные данные показателей PASI, балл	10,0 (10,0; 10,0)	16,0 (16,0; 18,0) *	60
Степень воспаления, балл	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (1,0; 2,0) *	—
Площадь пораженного участка кожи спины, % (относительно от общей площади участка кожи спины)	0 (0; 0)	100 (100; 100)*	—
M ± m			
Масса тела, % (относительно 1-го дня исследования)	98,1 ± 1,11	90,6 ± 2,02 [#]	7,5
WBC, 10 ⁹ /л	7,9 ± 0,9	13,3 ± 2,1 [#]	59
LYM, %	74 ± 1,4	43 ± 3,4 [#]	58
MON, %	8,0 ± 0,6	17,7 ± 1,7 [#]	121
GRA, %	18 ± 0,8	40 ± 2,3 [#]	116
Толщина эпидермиса, мкм	53 ± 3,5	132 ± 16,8 [#]	149
Тимус, % от массы тела	0,27 ± 0,03	0,12 ± 0,01 [#]	44
Селезенка, % от массы тела	0,39 ± 0,02	0,85 ± 0,11 [#]	118

Примечания: * — $p < 0,05$, критерий Манна–Уитни; # — $p < 0,05$, t-тест.

Измерение площади поражения проводили только в конце исследования макрофотографированием с помощью цифровой фотокамеры. Далее по полученным фотографиям измеряли площадь поражения относительно площади нанесения IMQ с помощью программного обеспечения «Видеотест-Размер» (Россия).

Кровь для клинического анализа отбирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в объеме 200 мкл из полостей сердца самок мышей на 7-й день исследования. Гематологические показатели [количество лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), моноцитов (MON), гранулоцитов (GRA)] определяли в образцах цельной крови с антикоагулянтном на гематологическом анализаторе MYTHIC 18 (Orphee, Швейцария) в день забора крови.

Для гистологического исследования тимус, селезенку и участок кожи спины (место нанесения) фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального формалина в течение 24 часов [20], после чего по общепринятой методике заливали в парафин [21]. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ гистологических препаратов проводился при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличении 100. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры AxioCam ICc 1 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Германия). Для оценки воспаления кожи была применена полуколичественная оценка поражения 0–3 баллов, где: 0 — отсутствие воспаления; 1 — воспаление слабой степени: небольшое количество

лимфоцитов определяется в эпидермисе, дерме и в подлежащей жировой клетчатке, носит очаговый характер, гиперкератоз незначителен; 2 — воспаление умеренной степени: увеличение количества клеток воспаления, увеличение площади поражения, небольшие участки некроза в пределах эпидермиса; 3 — выраженное воспаление: большое количество воспалительных элементов, может наблюдаться некроз, процесс распространяется обширно вплоть до подкожно-жировой клетчатки и мышечного слоя, выраженный гиперкератоз. Для морфометрической оценки изменений в коже была измерена толщина эпидермиса.

Для оценки влияния индуктора патологии Алдара® крем, 5 %, на исследуемые показатели проводили попарное сравнение с интактной группой с помощью t-теста для данных нормального распределения и критерия Манна–Уитни для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Видимые изменения были заметны со 2–3 дня исследования. В результате формирования экспериментальной патологии наблюдали покраснение участка кожи спины с 10 баллов до 13 ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни), куда на кожу наносили индуктор, инфильтрация и шелушение — до 3 баллов ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни, табл. 2, рис. 2), что соответствует литературным данным [5, 9–11, 13, 14]. К 3-му дню исследования наблюдали статистически значимое снижение массы тела ($p < 0,05$; t-тест), а к концу исследования статистически значимая разница составляла 7,5 % в сравнении с интактной группой, что также было зарегистрировано ранее в литературе ($p < 0,05$; t-тест) [22].

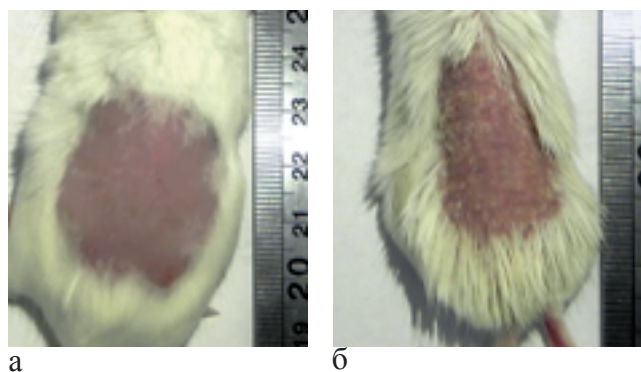


Рис. 2. Участки кожи спины самок мышей интактной группы (а) и группы с патологией (б) на 7-й день исследования

Гематологический анализ показал статистически значимое увеличение количества лейкоцитов на 59 % ($p < 0,05$; t-тест) и изменение лейкоцитарного профиля крови, что свидетельствует о системном воспалительном процессе и встречается у больных пустулезным псориазом [2] или при псориазе тяжелой степени [23], а также в период обострения болезни [23].

В результате анализа площади поражения кожи на 7-й день исследования было подтверждено, что экспериментальная патология распространилась равномерно на всем участке кожи спины, куда наносили индуктор.

При гистологическом исследовании кожи спины наблюдали воспалительную инфильтрацию различной степени и гиперкератоз (рис. 3, а), что обуславливает появление шелушения. В единичном случае наблюдали небольшие участки некроза (рис. 3, б) Степень воспаления кожи мышей с патологией была статистически значимо выше в сравнении с интактной группой. Выявленные нами изменения соответствуют литературным данным [9, 14]. У интактных животных гистологических изменений не было выявлено (рис. 3, в). Толщина эпидермиса мышей с патологией превышала таковую интактных мышей в 2,5 раза ($p < 0,05$; t-тест) [13,18].

Было зарегистрировано увеличение массового коэффициента селезенки на фоне экспериментальной патологии в 2,2 раза в сравнении с интактной группой ($p < 0,05$; t-тест), что связано со сформированным системным воспалительным процессом (табл. 2) [5, 8, 11, 13–16]. Относительная масса тимуса мышей с патологией была снижена в 2,25 раза ($p < 0,05$; t-тест), что установлено впервые.

У пациентов, страдающих псориазом, диагностика выражается в наличии шелушащихся папул, бляшек и высыпаний, которые обусловлены гипер- и паракератозом, акантозом, исчезновением зернистого слоя эпидермиса, воспалительной инфильтрацией, папилломатозом, образованием микроабсцессов Мунро и спонгиозных пустул Когоя [2]. Модель IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей не отражает полный спектр клинических признаков псориаза. Она отражает лишь один фактор появления псориаза, который выражается в каскадной цепочке провоспалительных процессов кожи как иммунный ответ организма на внешний фактор. Ранее было подтверждено, что важную роль в развитии псориазоподобного воспаления кожи мышей играют интерлейкины IL-23/IL-17A [7] и активация STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) — NF-κB-связанного механизма в кератиноци-

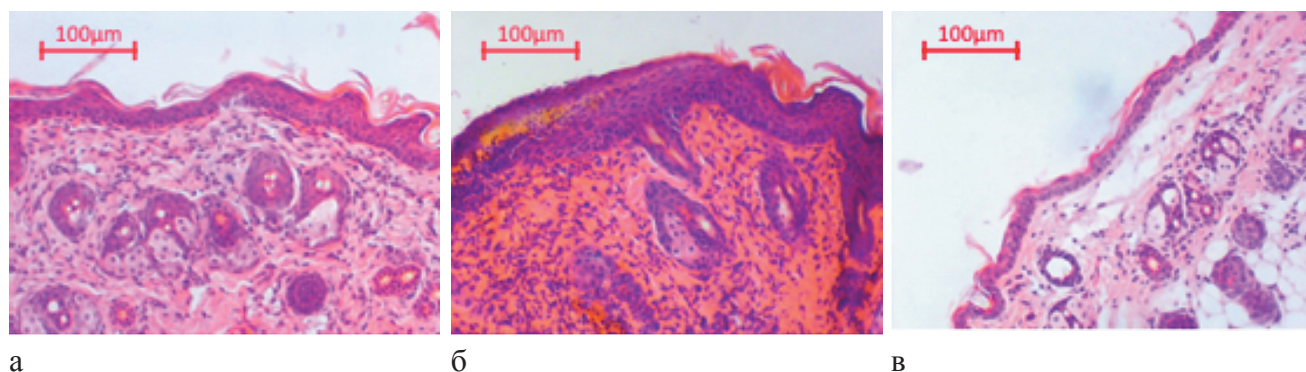


Рис. 3. Окрашенные гематоксилин-эозином срезы участков кожи спины мышей:

а — группа с патологией, воспаление 1 балл (гиперкератоз, слабовыраженная воспалительная инфильтрация); б — группа с патологией, воспаление 2 балла (умеренно выраженная воспалительная инфильтрация, гиперкератоз, некроз); в — интактная группа, воспаление 0 баллов. Ув. x100

тах [15]. Поэтому модель IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи мышей подходит для тестирования *in vivo* противопсориазных препаратов. Таким образом, нами была апробирована модель псориазоподобного воспаления, которая имела визуальные и клинико-диагностические признаки, подтверждающиеся гематологическим и гистологическим исследованиями, измерением площади и степени тяжести поражения кожи.

Заключение

Апробирована модель IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи самок мышей линии BALB/c. Получены результаты, сопоставимые с литературными данными для данной модели по показателям PASI, массы тела, массового коэффициента селезенки и гистологическому анализу. Дополнительно использован гематологический анализ, с помощью которого были выявлены изменения, схожие с клиническими признаками пациентов с псориазом. Так же нами было опробовано измерение площади поражения кожи с помощью программного обеспечения «Видеотест-Размер» (Россия), которое позволило более точно измерить площадь поражения. Данный метод оценки протекания патологии можно рекомендовать к использованию при тестировании противопсориазных препаратов в данной экспериментальной патологии. С помощью модели IMQ-индуцированное псориазоподобное воспаление были получены результаты, которые подтверждали наличие воспалительных процессов в коже на фоне введения IMQ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Shlyakhto EV. Translational Research as a Model of Progress in Current Medical Science. *Translyatsionnaya meditsina*= Translational Medicine. 2014;(1):5–18. In Russian [Шляхто Е. В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):5–18].
2. Bolotna LA. Psoriasis: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Principles of Therapy. *Vostochnoevropeyskiy zhurnal vnutrenney i semeynoy meditsiny*=East European Journal of Internal and Family Medicine. 2015;(1):4–9. In Russian [Болотная Л. А. Псориаз: патогенез, клинические проявления, принципы терапии. *Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2015;(1):4–9].
3. Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Immune Pathogenesis of Psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*=Bulletin of Dermatology and Venereology. 2016;(4):20–26. In Russian [Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммунный патогенез псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(4):20–26].
4. Bocheńska K, Smolińska E, Moskot M et al. Models in the Research Process of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). pii: E2514.
5. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice is Mediated via the IL-23/IN-17 Axis. *J Immunol*. 2009;182(9):5836–5845.
6. Luo DQ, Wu HH, Zhao YK et al. Original Research: Different Imiquimod Creams Resulting in Differential Effects for Imiquimod-Induced Psoriatic Mouse Models. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(16):1733–1738.
7. Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin Inhibits Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Inflammation by Inhibiting IL-1beta and IL-6 Production in Mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e67078.
8. Di TT, Ruan ZT, Zhao JX et al. Astilbin Inhibits Th17 Cell Differentiation and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions in BALB/c Mice via Jak3/Stat3 Signaling Pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;32:32–38.
9. Baek JO, Byamba D, Wu WH et al. Assessment of an Imiquimod-Induced Psoriatic Mouse Model in Relation to Oxidative Stress. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(9):699–706.
10. Meng Y, Wang M, Xie X et al. Paeonol Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions in BALB/c

Mice by Inhibiting the Maturation and Activation of Dendritic Cells. *Int J Mol Med*. 2017;39(5):1101–1110.

11. Zhao J, Di T, Wang Y et al. Multi-Glycoside Of Tripterygium Wilfordii Hook. F. Ameliorates Imiquimod-Induced Skin Lesions Through a STAT3-Dependent Mechanism Involving the Inhibition of Th17-Mediated Inflammatory Responses. *Int J Mol Med*. 2016;38(3):747–757.

12. Lin YK, Yang SH, Chen CC et al. Using Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin as a Model to Measure the Skin Penetration of Anti-Psoriatic Drugs. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137890.

13. Byamba D, Kim DY, Kim DS et al. Skin-Penetrating Methotrexate Alleviates Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis via Decreasing IL-17-Producing Gamma Delta T Cells. *Exp Dermatol*. 2014;23(7):492–496.

14. Na Takuathung M, Wongnoppavich A, Panthong A et al. Antipsoriatic Effects of Wannachawee Recipe on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in BALB/c Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:7931031.

15. Wang A, Wei J, Lu C et al. Genistein Suppresses Psoriasis-Related Inflammation Through a STAT3–NF- κ B-Dependent Mechanism in Keratinocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;69:270–278.

16. Sunkari S, Thatikonda S, Pooladanda V et al. Protective Effects of Ambroxol in Psoriasis Like Skin Inflammation: Exploration of Possible Mechanisms. *Int Immunopharmacol*. 2019;71:301–312.

17. Li Y, Zhang G, Chen M et al. Rutaecarpine Inhibited Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis via Inhibiting the NF- κ B and TLR7 Pathways in Mice. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1876–1883.

18. Rather IA, Bajpai VK, Huh YS et al. Probiotic Lactobacillus Sakei Probio-65 Extract Ameliorates the Severity of imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Front Microbiol*. 2018;9:1021.

19. Guillaume P, Lepage M, Goineau S et al. Preclinical Evaluation of Anti-Psoriasis Activity Using the Imiquimod-Induced Inflammation Test in the Mouse. *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (Suppl. 2): 078

20. Gushchin Ya, Muzhikyan A. Effect of Fixing Liquids on Microscopic Structure of Small Laboratory Animals. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii=International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;3:88–95. In Russian [Гущин Я. А., Мужикян А. А. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;3:88–95].

21. Muzhikyan A, Makarova M, Gushin Y. Features Histological Processing of Organs and Tissues of Laboratory Animals. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii=International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;2:103–109. In Russian [Мужикян А. А., Макарова М. Н., Гущин Я. А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;2:103–109].

22. Orlov EV, Arnautova MS, Gergel NI. The Assessment of Metabolic Status and Cellular Blood Composition in Case of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Medicinskij al'manah=Medical Almanac*. 2013;5(28):197–200. In Russian [Орлов Е. В., Арнаутова М. С., Гергель Н. И. Оценка метаболического статуса и клеточного

состава крови при псориазе и псориатическом артрите. *Медицинский альманах*. 2013;5(28):197–200].

23. Isakov SA. The Immunological Status at the Pathients with Psoriasis in Acute Period. *Rossijskij medikobioologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova=IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2001;(1–2):114–119. In Russian [Исаков С. А. Иммунные реакции у больных псориазом в период обострения болезни. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2001;(1–2):114–119].

Информация об авторах:

Зуева Алена Алексеевна, токсиколог группы общей токсикологии ООО «ИДКИ»;

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н., руководитель отдела токсикологии и микробиологии ООО «ИДКИ»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор ООО «ИДКИ»;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., заместитель директора по науке ООО «ИДКИ».

Author information:

Zueva Alena A., Toxicologist of General Toxicology Group “Institute of Preclinical Research” Ltd.;

Kryshen Kirill L., PhD, Head of Toxicology and Microbiology Department “Institute of Preclinical Research” Ltd.;

Makarova Marina N., Dr. Sc., Director of “Institute of Preclinical Research” Ltd.;

Makarov Valeriy G., Dr. Sc., Deputy Director for Science of “Institute of Preclinical Research” Ltd.